

Aus dem Anatomischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität
in Mainz (Rhein)

(Direktor : Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. Dr. phil. A. Dabelow)

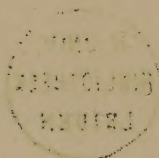
(Angeregt durch Prof. Dr. med. T. Burckhart, ehem. Oberarzt der Chirurgischen Universitäts-
Klinik Mainz und Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. J. H. Scharf; durchgeführt unter Aufsicht
und Anleitung von Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. J. H. Scharf, jetzt Halle / Saale und
Priv. Doz. Dr. med. F. Ehrenbrand)

**Experimentaluntersuchung über das unterschiedliche
Verhalten von Hypophyse, Schilddrüse, Nebennieren
und Leber nach operativen Eingriffen mit und ohne
Muskelhomoiotransplantation im Gegensatz zur Poly-
viden-Implantation beim Meerschweinchen.**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von
Ebrahim Saffari, appr. Arzt
aus Tonekabon (Iran)
Mainz 1963

1964



Dekan : o. Prof. Dr. med. K. Thomsen
Referent : o. Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. J. H. Scharf (jetzt Halle)
Correferent : o. Prof. Dr. med. M. Watzka
Tag der Promotion : 21. 7. 64

Aus dem Anatomischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz (Rhein)
(Direktor: Prof. Dr. Dr. Dr. A. Dabelow)
und dem Anatomischen Institut der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg zu Halle (Saale)
(Direktor: Prof. Dr. Dr. J. H. Scharf)

**Histologische, histotopochemische
und sequentialanalytische Untersuchungen über die
Frage des unterschiedlichen Aktivierungsgrades von
Endocrinium und Leber nach Operation, Muskel-
homoiotransplantation und Plaststoffimplantation
beim Meerschweinchen¹**

Von

J. H. Scharf und E. Saffari

Mit 32 Abbildungen

(Eingegangen am 30. September 1963)



¹ Herrn Professor Dr. Dr. Dr. A. DABELOW mit herzlichstem Glückwunsch zum 65. Geburtstag gewidmet.

I. Einleitung: Die Verträglichkeit von Kunststoffimplantaten in der Literatur

Seit dem Aufblühen der makromolekularen Chemie hat man in aller Welt versucht, die meist unbefriedigenden Ergebnisse der Homoiotransplantation und das Fehlschlagen der Heterotransplantation durch die Allotransplantation zu umgehen. Weit verbreitet ist der Gebrauch von Dederon-, Perlon- bzw. Nylon-Fäden als Naht-Material (HEINZE 1955). Meist werden die Kunststoffe gut vertragen, doch gibt es öfters Patienten, die Überempfindlichkeitsreaktionen zeigen. Im einfachsten Falle ergeben sich dann Fadenfisteln, aber es werden auch bedrohlichere Zustände beobachtet (HEINZE 1955). Gefäßdefekte und Duralücken werden durch Polyvinyl-Schläuche oder -Folien gedeckt. Auch hierbei zeigen sich alle Übergänge von völliger Reaktionslosigkeit bis zur absoluten Unverträglichkeit des Allotransplantats. Auf den früher in der Chirurgie häufig angewandten Defektverschluß durch Edelmetalle kann hier nicht eingegangen werden (hierzu Überblick bei SCHWINDLING 1960).

Es ergibt sich also die Frage, ob Kunststoffe wirklich die lange gesuchten „indifferenten“ Ersatzmittel für die Transplantate natürlicher Gewebe sind. Als FRAENKEL (1894) die Alloplastik mit Celluloid eingeführt hatte, ereig-

neten sich in den Folgejahren so ernsthafte Zwischenfälle, daß jahrzehntelang kaum ein Chirurg wagte, Kunststoffe zum Defektersatz zu verwenden. Erst kurz vor und während dem II. Weltkriege traten die Plaste ihren Siegeszug um die Welt an und eroberten rasch Terrain in der Medizin.

Die meisten Autoren stehen heute der Kunststoffimplantation optimistisch gegenüber, nachdem die Erfolge unverkennbar sind. Die Literatur über plastische Chirurgie im allgemeinen und Alloplastik im besonderen ist kaum noch überschaubar, weshalb hier nur einige repräsentative Arbeiten erwähnt seien¹ (DUCUING, ENJALBERT, ESCHAPASSE und TROUETTE 1952, ELLE 1952, GÖHRING 1960, GRUNERT 1954, HEINZE 1955, KARITZKY 1954, KOLLER 1943, LOSSEN 1952, MATZEN 1955, MOSER und SALEM 1954, ROSENMEYER 1955, THOMALSKE 1962, VOGT 1952, 1955, WORINGER, SCHWIEG, BROGLY und SCHNEIDER 1951, WORINGER und THOMALSKE 1953, 1955). Insbesondere sei auf die tierexperimentellen Untersuchungen von HOPPE (1956), LOSSEN (1952) und MATZEN (1955) hingewiesen, deren histologische Auswertung zwar Fremdkörperreaktionen des Gewebes, aber keine Gewebeschädigungen mehr zeigte, wenn moderne, hochgereinigte Plaste verwandt wurden. Daß trotzdem in der Humanmedizin bisweilen einzelne Versager auftreten können, ist hinlänglich bekannt (vgl. SCHWAIGER 1953, KARITZKY 1954, DÜBEN und GELBKE 1955) und wird auch in der maßgeblichen Monographie von HEINZE (1955) nicht verschwiegen. KÖLLING (1963, pers. Mitteilung) vertritt als Röntgenologe, der immer wieder Spätzustände nach Kunststoffimplantation zu Gesicht bekommt, die Meinung, daß Plaste immer Fremdkörper bleiben und letztlich doch unerfreuliche Endzustände bedingen.

II. Problemstellung

Bisher wurden zahlreiche Experimente über die örtliche Gewebsverträglichkeit alloplastischer Substanzen durchgeführt, ohne dabei die Allgemeinreaktion des Organismus zu berücksichtigen. Durch SELYES (1951; weitere Lit. s. SCHARF, BORYSENKO und EHRENBRAND 1962) vielzitierte Untersuchungen ist nun bekannt, daß bei der generalisierten Belastung („stress“) eine Alarmreaktion ausgelöst wird, die besonders leicht am Endocrinium abgelesen werden kann (Lit. SCHARF 1963).

Es lag nahe, einmal den Grad des „stress“, wie er nach Homoiotransplantation auftritt, mit dem nach Alloplastik zu vergleichen. Eine solche Untersuchung müßte erwartungsgemäß gestatten, abzulesen, ob die Gewebsverpflanzung im akuten Versuch differenter oder indifferenter ist als die Kunststoffimplantation.

¹ Die ältere Literatur ist bei ZEIS (1863) zu finden; einen Ausschnitt aus dem modernen Schrifttum s. Literaturverzeichnis S. 141 ff.

III. Material und Technik

Als Versuchstiere dienten 38 männliche junge Meerschweinchen zwischen 250 und 300 g Körpergewicht. Diese Tiere wurden in drei Versuchsgruppen aufgeteilt. 2 Kontrolltiere blieben vollkommen unbehandelt.

Gruppe 1: Bei 12 Tieren wurde unter Äthernarkose eine Fläche von 6×3 cm am Nacken rasiert, unter streng aseptischen Kautelen ein 4 cm langer, fast bis in den Bereich der Halswirbelsäule in die Tiefe gehender Schnitt gelegt und diese Wunde anschließend mit sterilem Catgut wieder vernäht.

Gruppe 2: 12 weitere Tiere wurden ebenfalls unter Ätherwirkung rasiert, anschließend der gleiche Schnitt in die Nackenmuskulatur gelegt, jedoch zusätzlich ein Stück sterile Muskulatur homoioplastisch in diese Wunde überpflanzt. Es handelt sich hierbei um etwa 2 cm^3 , noch lebenswarmer, aus dem Oberschenkel der hinteren Extremität eines frisch getöteten Meerschweinchens steril entnommener Muskulatur. Anschließend erfolgte Nahtverschluß der Operationswunde.

Gruppe 3: Bei weiteren 12 Tieren wurde unter den gleichen operativen Bedingungen an Stelle der Muskulatur ein 1 cm langes Kunststoffröhrchen (Polyvinyl: „Polyviden“) eingesetzt. Anschließend Wundverschluß durch Catgut-Naht.

Alle Tiere wurden innerhalb eines Tages operiert und unter den gleichen Bedingungen versorgt, jedoch in getrennten Käfigen gehalten. Die Wunden heilten spontan, postoperativ kam es zu keinen Komplikationen.

Aus jeder Gruppe wurde nach jeweils 6, 12, 24, und 48 Stunden bzw. nach 4, 7, 10, 14, 16, 18, 20 und 25 Tagen ein Tier durch Nackenschlag getötet. Sofort nach der Tötung wurden folgende Organe entnommen: Operationsfeld en bloc, Hypophyse, Schilddrüse, Leber, Nebennieren. Über dieses Material wird in der vorliegenden Arbeit berichtet.

Die entnommenen Organe wurden blutwarm in Formol, in Susa-Gemisch oder nach CARNOY fixiert. Nach Paraffineinbettung wurden Schnitte von 3 bis $6 \mu\text{m}$ Dicke angefertigt und mit Haematoxylin-Eosin, Eisenhaematoxylin nach HEIDENHAIN und mit dem Azan-Verfahren angefärbt. Zur Darstellung des Leber-Glykogens diente das Bauersche Verfahren in Paraffinschnitten Carnoy-fixierter Organe. Zur Begutachtung der Leberzellkerne wurden Methylgrün-Pyronin-Präparate hergestellt.

Die Kontrollen wurden unbehandelt unter den gleichen Bedingungen gehalten wie die eigentlichen Versuchstiere und am Ende des Versuches ebenfalls durch Nackenschlag getötet. Die entnommenen Organe wurden wie die der Versuchstiere behandelt.

IV. Befunde

A. Operationsgebiet

a) Gruppe 1: Nur Operation

Die lokalen Befunde im Operationsgebiet weichen bei Gruppe 1 (nur Schnitt und Naht unter aseptischen Bedingungen) in nichts von dem in der Literatur (Lehrbücher der Pathologie und der Chirurgie) über Gewebskontinuitätstrennung und Wundheilung niedergelegten Wissen ab, so daß auf eine Beschreibung verzichtet wird.

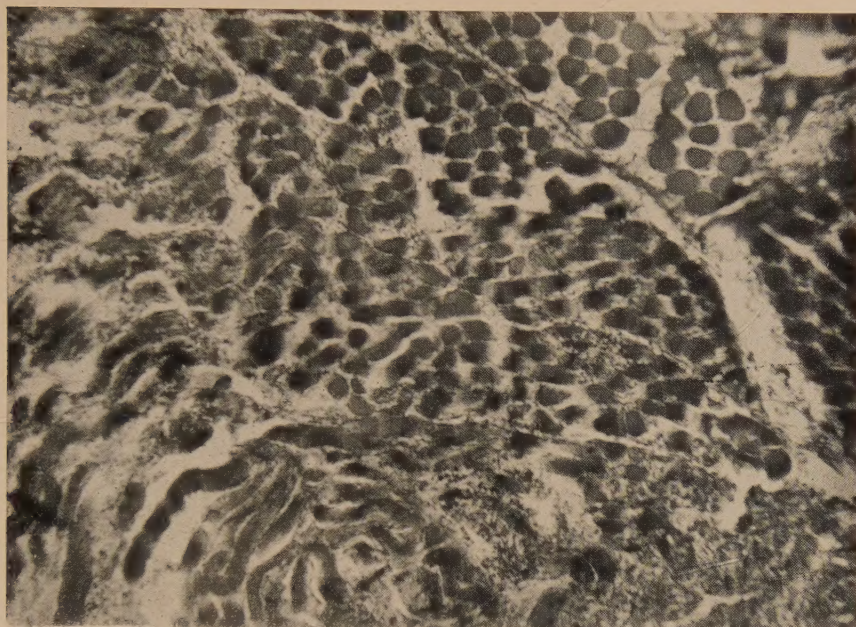


Abb. 1. Homoio-transplantierte Meerschweinchen-Skelettmuskulatur, 7. Tag post op. Das Implantat zeigt Atrophie, die im Vergleich mit intakter Wirtsmuskulatur (rechts oben) besonders deutlich ist. Susa-Fix., Paraffinschnitt 6 μ m, Azanfärbung, 114:1¹

¹ Sämtliche Mikrophotogramme sind Panphotaufnahmen auf Agfa-Autolith-Platten ortho- bzw. panchromatisch (Dünnschichtplatten für extreme Auflösung). Generell wurde das Spezialphotookular N 6,3 $\times$ bei 29,5 cm Auszug verwandt. Die benutzten Objekte ergeben sich aus folgender Tabelle:

Endvergrößerung	114:1	218:1	335:1	510:1	720:1	1290:1
Objektiv-Nr.	P 3	4	5	P 6	7	$\frac{1}{16}$ " Öl

Herrn Oberpräparator F. HENKEL sei herzlichst für technische Hilfe gedankt.

b) Gruppe 2: Nach Implantation von Muskulatur

Zwischen 4. und 7. Tag zeigt die implantierte Muskulatur Schrumpfungerscheinungen (Abb. 1). Die Muskelfasern färben sich mit Azan blauviolett gegenüber intakten Muskelfasern, die azanrot färbbar bleiben. Nach Resorption des operativ gesetzten Hämatoms bildet sich zunehmend eine Fremdkörperkapsel aus, ferner bilden sich um die in die Wunde geratenen Haare und die Catgutfäden reichlich Fremdkörperriesenzellen. Diese Fremdkörperriesenzellen sind meist sehr kernreich, am 18. Tag sind sie besonders zahlreich zu beobachten (Abb. 2). Am 25. Tage sind dagegen nur schollig zerfallene Muskelfasern sichtbar (Abb. 3).

c) Gruppe 3: Nach Implantation eines Kunststoffröhrchens

In dieser Reihe dominiert die Ausbildung der Fremdkörperkapsel (Abb. 4). Anfangs finden sich die Fremdkörperriesenzellen in größerer Anhäufung nur an Catgutfäden. Die Fremdkörperkapseln verdichten sich zur Oberfläche des Fremdkörpers hin. Vom 16. Tag an enthält die Außenzone der Fremdkörperkapsel (Abb. 5) nur vereinzelte, am 25. Tag wenig zahlreiche, kernarme Fremdkörperriesenzellen.

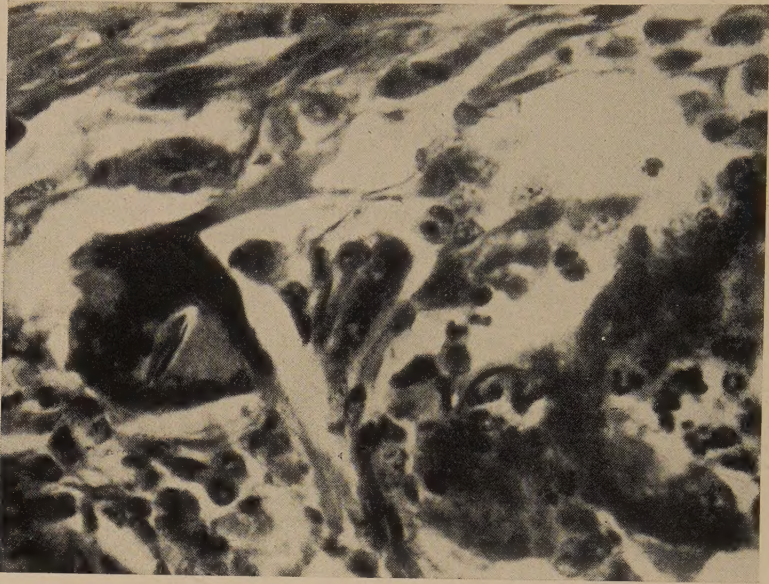


Abb. 2. Fremdkörperriesenzellen um Catgutfäden (links, intracellulär) im Operationsgebiet. Meerschweinchen, 18. Tag post op. Susa-Fix., Paraffinschnitt 6 μ m, Azanfärbung. 510:1

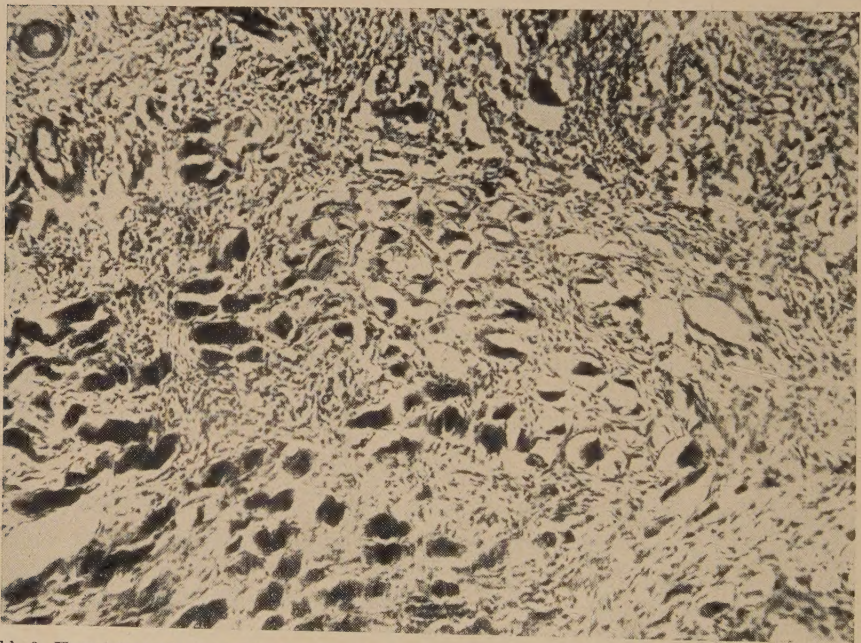


Abb. 3. Homoiotransplantierte Meerschweinchen-Skelettmuskulatur in akutem Zerfall am 25. Tage post op. Susa-Fix., Paraffinschnitt 6 μ m, Azanfärbung. 114:1

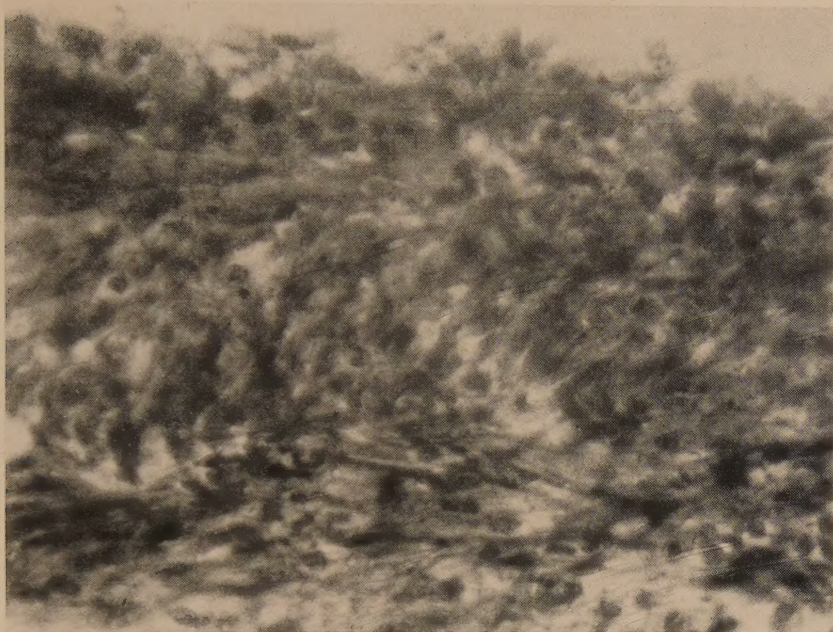


Abb. 4. Junge, noch in Bildung begriffene Fremdkörperkapsel um ein Kunststoffimplantat beim Meerschweinchen, 4. Tag post op. Neben Rundzellen finden sich vor allem Fibroblasten. Susa-Fix., Paraffinschnitt $6\text{ }\mu\text{m}$, Azanfärbung. 510:1

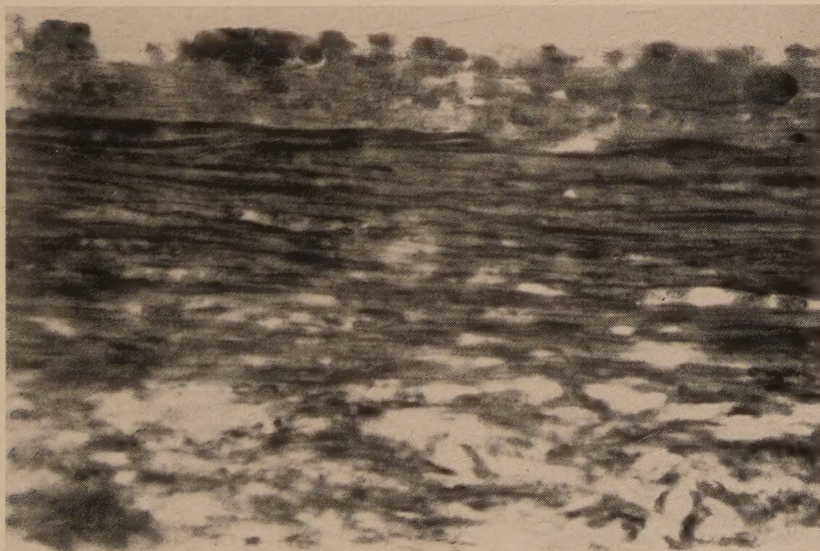


Abb. 5. Reife, konsolidierte Fremdkörperkapsel um ein Kunststoffimplantat beim Meerschweinchen am 20. Tage post op. Die Kapselfasern sind wohlgeordnet. Das Kapsellumen liegt oben im Bilde, der Fremdkörper ist in Xylol und Benzol aufgelöst worden. Susa-Fix., Paraffinschnitt $6\text{ }\mu\text{m}$, Azanfärbung. 510:1

B. Hypophyse

Veränderungen des Zellbildes des Hypophysenvorderlappens werden nur insofern berücksichtigt, als sie entsprechend den Untersuchungen mit Funktionsänderungen der Schilddrüse in Zusammenhang gesehen werden können. Nachstehend seien die erhobenen Befunde knapp geschildert.

a) Gruppe 1: Das Verhalten der Hypophyse im Leerversuch (nur Schnitt und Naht)

Nach 6 Stunden finden sich noch keine auffallenden, charakteristischen Veränderungen vor, während nach 12 Stunden die β -Zellen etwas an Größe zugenommen haben. Ihre Kerne sind hell und enthalten Mikrovacuolen. Nach 24 Stunden tritt eine Vermehrung der β -Zellen ein. Es handelt sich hierbei vorwiegend um jugendliche Formen. 48 Stunden danach haben sich im Hypophysenvorderlappen zahlreiche untergehende β -Zellen angesammelt. Im Verlauf von 4 Tagen haben sich die stark vermehrten β -Zellen nach wie vor vergrößert, jedoch zeigen sich jetzt deutlich dunkelblaue Granula im Kern, der selbst auch wieder gut strukturiert erscheint. Am 7. Tag hat sich wieder ein völlig normales Bild eingestellt, das sich auch am 10. Tag bietet. 14 Tage post op. jedoch erscheinen die β -Zellen leicht aktiviert: Neben den allgemein aufgelockerten Kernen bestehen kleine holokrine Einschmelzungen. Die β -Zellen sind auch nach 16 Tagen noch groß, die Kerne jedoch enthalten wieder deutliche Granulationen. Am 18. Tag zeigt sich ein normales Zustandsbild der Hypophyse, doch am 20. Tag erscheinen die β -Zellen wiederum leicht aktiviert; auch am 25. Tag bietet sich das gleiche Bild wie am 20. Untersuchungstage.

b) Gruppe 2: Das Verhalten der Hypophyse nach Muskeltransplantation

6 Stunden nach der Operation ist nur in den β -Zellen Entgranulierung zu beobachten, während die übrigen Zellformen der Hypophyse unverändert erscheinen. 12 Stunden später sind die β -Zellkerne angeschwollen, hell und ohne Granula. Nach 24 Stunden ist die β -Zellkernschwellung zurückgegangen, die β -Zellen erscheinen nun wieder gut strukturiert. 48 Stunden post op. treten die β -Zellen vermehrt auf, zeigen aber ein normales Bild. Auch die α -Zellen scheinen nach dem 4. Tag an Zahl zugenommen zu haben, ihre Struktur jedoch ist ohne Veränderung. Die β -Zellen haben dichte Kerne, die vereinzelt granuliert sind. Nach weiteren 3 Tagen erscheint die Hypophyse im ganzen alteriert. Es finden sich kleine Einschmelzungsherde neben großen hellen β -Zellen. Die α -Zellen haben an Zahl zugenommen und erscheinen auch vergrößert. Die β -Zellen sind nach dem 10. Tag vergrößert, sie enthalten entgranulierte Kerne und Mikrovacuolen, stellenweise kommt es zu holokrinen Einschmelzungen. Die β -Zellen sind nach 14 Tagen wie im vorhergehenden Stadium aktiv. Zwei Tage später haben die β -Zellen an Größe und Zahl abgenommen, die Kerne sind wieder gut strukturiert und enthalten normale Granulationen. Am 18. Tag erscheinen sowohl die β -Zellen als auch die α -Zellen ruhig. Die β -Zellen bieten auch noch am 20. Tage ein ruhiges, unverändertes Bild, während die α -Zellen aktiviert erscheinen; sie sind im allgemeinen vergrößert, enthalten acidophile und basophile Granula, ihre Kerne sind groß und aufgetrieben. Das Zustandsbild der Hypophyse erscheint am 25. Tage wieder völlig ruhig.

c) Gruppe 3: Das Verhalten der Hypophyse nach Fremdkörpertransplantation

Bereits nach 6 Stunden fällt eine deutliche Vermehrung der Stammzellen sowie eine Vermehrung der Plasmodien auf. Nach weiteren 6 Stunden erscheinen die α -Zellen vermehrt. In der 12. Stunde finden sich hochaktive β -Zellen vor, diese sind entgranuliert und enthalten große, helle Kerne mit Mikrovacuolen; weiterhin sind zahlreiche holokrine Einsmelzungen zu beobachten. Die β -Zellen zeigen dasselbe hochaktive Bild auch noch nach Ablauf von 48 Stunden, die α -Zellen sind jedoch unauffällig. Ein völlig normales Hypophysenbild bietet sich am 4. Tag. Auch am 7. Tage erscheint das Zustandsbild mit Ausnahme der β -Zellen unverändert, diese haben sich wieder vergrößert, und am 10. Tage können zahlreiche β -Zellen mit hypertrophen Golgi-Zentren beobachtet werden. In den weiteren 4 Tagen hat sich das Hypophysenbild nur wenig geändert, es zeigen sich nun neben den großen β -Zellen auch einige mit pyknotischem Kern. Am 16. Tage enthalten die β -Zellen große, helle Kerne und Mikrovacuolen. Vereinzelt ist lokale holokrine Einsmelzung erkennbar. Während die β -Zellen am 18. Tage ein ruhiges Bild bieten, haben sich jetzt die α -Zellen vermehrt. Im Verlaufe von weiteren 2 Tagen haben sich die α -Zellen weiterhin vermehrt, ihre Kerne sind groß und aufgelockert, sie enthalten acidophile und basophile Granulierung. Am 25. Tag fällt eine weitere Vermehrung der α -Zellen auf.

C. Schilddrüse

Normale Meerschweinchen (Kontrollen)

Die Schilddrüse setzt sich aus meist mittelgroßen Follikeln zusammen, die im Durchschnitt von kubischem Epithel ausgekleidet werden. Das Kolloid ist meist tief azanrot gefärbt; es zersplittert beim Schneiden in Schollen und zeigt selten Randvacuolen. Parafollikuläre Zellen sind nur selten zu beobachten, nirgends holokrine Einsmelzung von Parenchym.

a) Gruppe 1: Das Verhalten der Schilddrüse im Leerversuch

6 Stunden (1. Tier): Die Zellen zeigen aktive uniforme Kerne mit prominenten Nucleoli, vermehrt Kolloid und als Ausdruck einer Resorption des Kolloides erklärbare Randvacuolen. Das Kolloid der Follikel ist peripher stark acidophil und intensiv mit Eisenhämatoxylin färbbar bzw. intensiv azanrot, während es sich im Bereich der medialen Abschnitte der beiden Lappen vorwiegend azanblau darstellt, sowie schwach acidophil oder schwach mit Eisenhämatoxylin färbbar ist. Das Zentrum des einen Lappens enthält zahlreiche große Follikel, der andere Lappen zeigt jedoch in der zentralen Zone Follikelwand-Einsmelzung und Confluenz mehrerer Follikel zu Lacunen. Es finden sich Anhäufungen dunkler parafollikulärer Zellen.

12 Stunden (2. Tier): Der wesentlichste Unterschied gegenüber der Drüse des 1. Tieres (6. Stunde) ist die Umlagerung der parafollikulären Zellen zu Mikrofollikeln. Im Lappenzentrum finden sich einzelne Einsmelzungsherde. Peripher ist das Kolloid intensiver färbbar als im Zentrum.

24 Stunden (3. Tier): Auffallend ist die ungeheure Zahl von Mikrofollikeln, die gleichmäßig in der Schilddrüse verteilt sind. Die größeren Follikel haben an Volumen abgenommen, da die Resorption stark angeregt ist, was an den auffällig großen Resorptionsvacuolen zu sehen ist. Die Drüse ist im ganzen sehr uniform, doch sind in vereinzelt Mikrofollikeln leicht geblähte und aufgehellte Thyreocyten zu finden. Massive Einsmelzungen sind

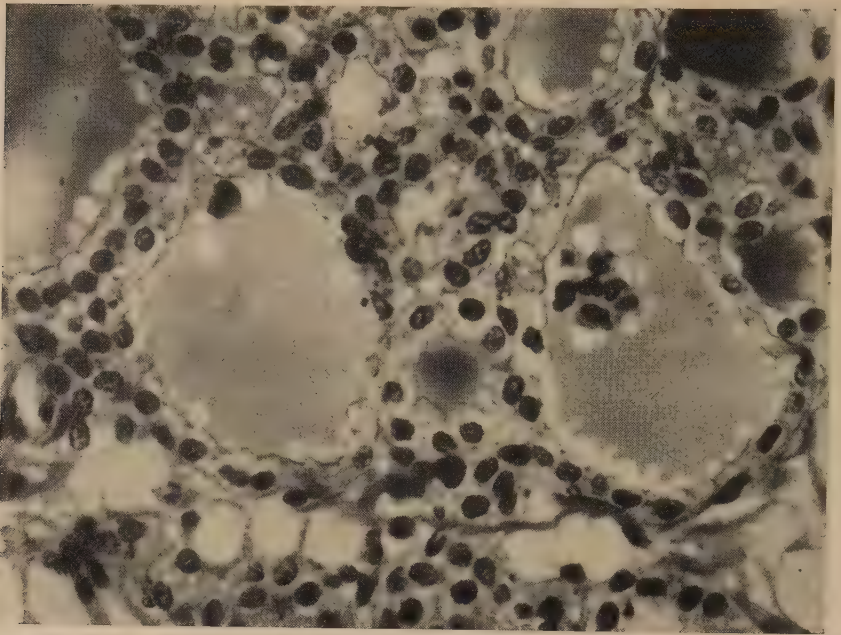


Abb. 6. Meerschweinchen-Schilddrüse 24 Stunden nach einfacher Operation mit leichten Proliferationserscheinungen. Im Follikellumen Hürthlesche Kolloidzellen, ferner Resorptionsvacuolen, Mikrofollikel und parafollikuläre Zellen. Die Thyreozyten erscheinen meist hell. Susa-Fix., Paraffinschnitt 4 μ m, Azanfärbung. 510:1

nirgends zu beobachten, dagegen finden sich sogenannte Hürthlesche Kolloidzellen (Abb. 6). Freie abgeschliffene Thyreozyten mit dunklem Plasma finden sich in verschiedenen Zerfallstadien im Kolloid.

48 Stunden (4. Tier): Die kolloidresorbierenden Follikel liegen bevorzugt aneinander, ihre Epithelzellen haben an Anfärbbarkeit zugenommen. Außerdem werden die Zellen höher. Beides kann als Beginn vermehrter inkretorischer Tätigkeit aufgefaßt werden. Einschmelzungsprozesse sind ausgesprochen selten. Die Resorptionsphase hat etwas nachgelassen. Die Größe der Follikel nimmt zu, jedoch die Färbbarkeit des Kolloids weiterhin ab. Parafollikuläre Zellhaufen fehlen.

4. Tag (5. Tier): Im Vordergrund steht die Tatsache, daß zahlreiche sehr kleine Follikel wieder intensiv anfärbbares Kolloid enthalten. Die Höhe des Follikel epithels hat bei guter Anfärbbarkeit der Protoplasten abgenommen. In zahlreichen Follikeln finden sich von schwachfärbbarem Kolloid umschlossene desquamierte, aber nicht aufgelöste Zellen (Abb. 7). Dieser Befund kann zweifellos mit dem Sistieren einer vergangenen, nur kurz dauernden holokrinen Sekretion in Verbindung gebracht werden. In den parafollikulären Zellhaufen finden sich zahlreiche, aber nicht ausgedehnte Ansammlungen der dunklen Variante der parafollikulären Zelle.

7. Tag (6. Tier): Das histologische Schilddrüsenbild ist an diesem Tag besonders uneinheitlich. Im Gegensatz zum 4. Tag, an welchem in frischgefüllten Follikeln nur sehr vereinzelte Randvacuolen vorhanden waren und sich selten Resorptionserscheinungen zeigten, sind die Thyreozyten zahlreicher Follikel hoch und dunkel. Im Follikellumen sind die frei im Kolloid schwimmenden Thyreozyten fast völlig aufgelöst, von einigen Zellen sind nur mehr noch die Kerntrümmer zu finden. Die Einschmelzung der Zellen verläuft anscheinend

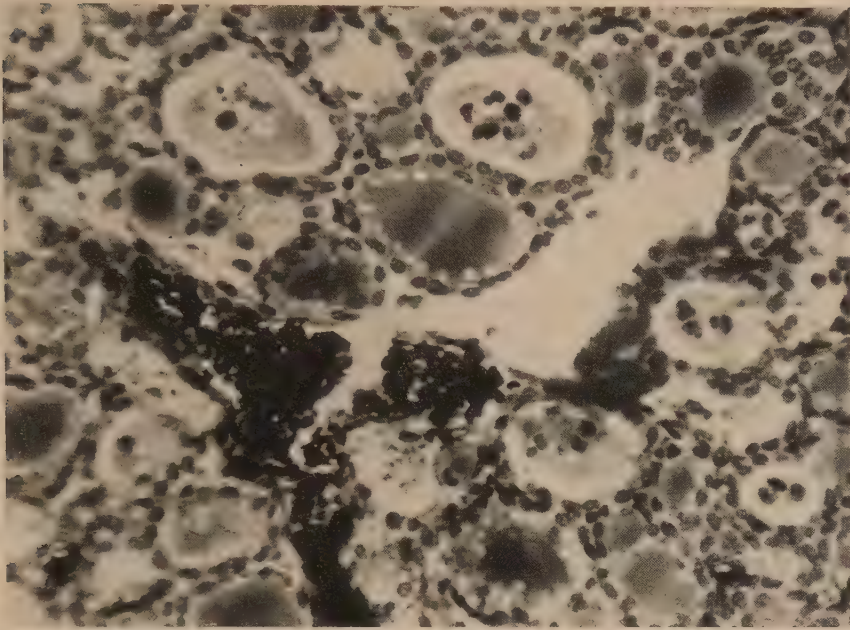


Abb. 7. Meerschweinchen-Schilddrüse am 4. Tag nach Operation. Um eine größere Sinus-Vene gruppierte Follikel mit reichlich abgeschilferten Zellen im Kolloid. Einzelne Follikel zeigen noch Restzustände einer abgelaufenen Holokrinie. Kleine parafollikuläre Zellhaufen. Susa-Fix., Paraffinschnitt 4 μ m, Azanfärbung 335:1

auffällig langsam. Die peripheren Drüsenpartien sind relativ unbeteiligt. Die Zellen des periglandulären Fettgewebes sind an diesem Tage erstmalig teilweise plurivacuolär und zeigen Anschwellung.

10. Tag (7. Tier): In den meisten Follikeln haben die Vacuolen zugenommen. Ein Teil von ihnen zeigt Randvacuolen. Die noch klein gebliebenen Follikel sind größtenteils resorptiv tätig. Die Färbbarkeit des Kolloids ist sehr unterschiedlich. Die Epithelzellkerne sind im allgemeinen etwas größer als sonst. Der größte Teil der Thyreocyten ist sehr formvariabel. Es sind dunkle parafollikuläre Zellen zu finden. Die Fettzellen des periglandulären Fettgewebes sind wieder univacuolär.

14. Tag (8. Tier): An diesem Tag ist die Schilddrüse außerordentlich hyperämisch. Die Capillaren zwischen den Follikeln sind prall mit Erythrocyten gefüllt. Das Kolloid ist meist stark färbbar. An den Follikeln finden sich Epithelknospen, die sich schon teilweise im Aussprossungsstadium befinden und sofort über helle parafollikuläre Zellhaufen zu Mikrofollikeln umgebaut werden. In den kleinen Follikeln ist das Epithel auffallend hoch. Alle Thyreocyten sind schwach anfärbbar.

16. Tag (9. Tier): Das Kolloid der zentralen großen Follikel ist größtenteils wieder stark anfärbbar. Dagegen zeigen die kleineren Follikel (vorwiegend peripher gelegen) bevorzugt schwach azanblaue Füllung. Die Epithelzellen haben an Höhe abgenommen. Die Hyperämie ist etwas zurückgegangen. Im periglandulären Fettgewebe imponiert wieder die große Zahl der plurivacuolären Fettzellen. Auffallend ist die Massierung heller parafollikulärer Zellhaufen.

18. Tag (10. Tier): Die Hyperämie hat sich noch verstärkt. In der Zentralpartie der Drüse ist das Kolloid mäßig, in der Peripherie stark anfärbbar. Die Follikel sind klein bis

mittelgroß, die Zell-Leiber der Follikelepithelzellen blaß. Das Epithel kleiner Follikel hat an Höhe zugenommen, es werden ausgesprochen proliferative Prozesse angetroffen. Para-follikuläre Zellhaufen in Neuformierung werden ebenso wie ausknospende Epithelzellverbände sofort zu hochaktiven Mikrofollikeln umgelagert. Resorptionsvacuolen finden sich besonders in den zentralen großen Follikeln. Im periglandulären Fettgewebe fällt eine starke Hyperämie auf. Manche Läppchen setzen sich durchgehend aus multivacuolären Fettzellen zusammen.

20. Tag (11. Tier): An diesem Tage dominiert die pralle Füllung aller Follikel; große und kleine zeigen eingedicktes, extrem stark anfärbbares Kolloid. Die Epithelzellen sind größtenteils kleiner als im vorigen Stadium (18. Tag). Die Kerne sind meist klein und dicht, die Hyperämie ist weitgehend abgeklungen. Das periglanduläre Fettgewebe weist bevorzugt univacuoläre Fettzellen auf. Es finden sich in den Drüsen einzelne Ansammlungen para-follikulärer Zellen, darunter auch solche der hellen Variante.

25. Tag (12. Tier): Die Färbbarkeit des Kolloids ist in fast allen Follikeln zurückgegangen. Es treten vermehrt Randvacuolen auf. Das Epithel der mittelgroßen Follikel hat an Höhe stark zugenommen, die Protoplasten sind jedoch noch gut anfärbbar. Die Drüse ist stark hyperämisch, die Proliferation (Knospenbildung) besteht weiter, hat sich aber in ihrem Ausmaß vermindert. Es treten größere para-follikuläre Zellhaufen auf, deren Formierung zu Mikrofollikeln selten angetroffen wird. Das periglanduläre Fettgewebe ist bevorzugt univacuolär.

b) Gruppe 2: Das Verhalten der Schilddrüse nach Implantation von Meerschweinchen-Muskulatur

6 Stunden (1. Tier): Es zeigen sich deutliche Veränderungen an der Drüse. Das Kolloid fast aller Follikel (mit Ausnahme der peripher gelegenen) zeigt gegenüber dem Kontrolltier schwach färbbares azanblaues Kolloid mit Randvacuolen. Das Epithel der Follikel ist meist erhöht, und es finden sich Ausknospungserscheinungen. Eine große Zahl von Follikeln hat sich schon gegenseitig deformiert.

12 Stunden (2. Tier): Die Resorptionsphase ist weiter fortgeschritten. Auch einige periphere Follikel enthalten nur noch schwach färbbares Kolloid. Das Epithel ist etwas erhöht, in manchen Follikeln besonders deutlich. Die Ausknospungserscheinungen haben noch etwas zugenommen. Im periglandulären Fettgewebe zeigen sich Kernschwellungen. Die Durchblutung der Drüse ist noch normal.

24 Stunden (3. Tier): Es sind fast einheitliche, kleine Follikel mit schwach färbbarem Kolloid zu beobachten. Ansammlungen para-follikulärer Zellen haben sich zu Mikrofollikeln umgelagert. Die Capillaren sind etwas stärker mit Blut gefüllt, während die Lappenperipherie vorwiegend Follikel mit azanrotem Kolloid aufweist. Im Lappenzentrum dagegen sind kleine Follikel mit azanrotem Kolloid zu finden. Das Epithel hat (vor allem zentral) an Höhe abgenommen. Die bevorzugt längsovalen Kerne liegen oft mit ihren Längsachsen parallel zur Zellbasis.

48 Stunden (4. Tier): Die Follikel weisen starke Resorptionserscheinungen am Kolloid auf und haben durchweg an Größe abgenommen. Einige Follikel der peripheren Zone verhalten sich relativ ruhig: Kräftig färbbares Kolloid trotz Randvacuolen bei einer Follikelgröße, die das Volumen der übrigen Follikel um ein mehrfaches übertrifft. Das Epithel nahe der Kolloidzone ist in allen Follikeln stark vacuolisiert. Das Epithel selbst hat wieder etwas an Höhe zugenommen. In dem bevorzugt azanblauen Kolloid liegen abgeschilferte

Epithelzellen, die sich z. T. in Auflösung befinden. Die Ausknospung stagniert. Im periglandulären Fettgewebe treten stellenweise multivacuoläre Zellen auf.

4. Tag (5. Tier): Das Epithel hat außerordentlich an Höhe zugenommen. Die Kerne sind größtenteils dicht, es finden sich aber daneben gehäuft Mitosen. Am Kolloid zeigen sich noch stärkere Resorptionserscheinungen und im Follikellumen abgeschilferte Thyreoocyten. Einzelne Follikel besonderer Größe enthalten azanrotes Kolloid.

7. Tag (6. Tier): Die Drüse besteht z. T. aus kleinen und Mikro-Follikeln. Obwohl die Zwischenphasen (5. und 6. Tag) nicht erfaßt wurden, ist an der Drüse eindeutig abzulesen,

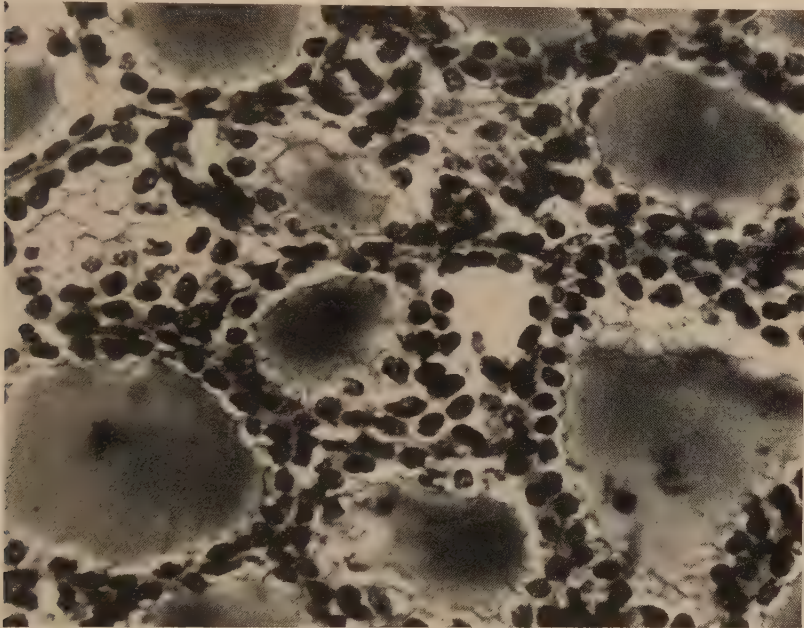


Abb. 8. Schilddrüse eines Meerschweinchens 10 Tage nach Muskelhomoiotransplantation. Mischkolloidfällung der größeren Follikel, Resorption des Kolloides und überstürzte Follikelneubildung in den parafollikulären Zellhaufen. Susa-Fix., Paraffinschnitt 6 μ m, Azanfärbung 510:1

daß die Mitoserate zu Beginn des 4. Tages zu einer starken Ausknospung führte, deren Produkt, die parafollikulären Zellen, bis 7. Tag völlig zu Mikrofollikeln umgelagert worden sind. Alle Follikel enthalten mit Eisenhämatoxylin schwarz färbbares, sonst azanrotes Speicherkolloid. Nur vereinzelte Follikel zeigen Resorption. Parafollikuläre Zellhaufen sind erklärlicherweise nirgends vorhanden. Das Epithel ist flach bis mittelhoch. Die Außenzone und der ganze zentrale Lappenteil enthalten große Follikel. Im periglandulären Fettgewebe finden sich sehr zahlreiche plurivacuoläre Fettzellen.

10. Tag (7. Tier): Die Drüse proliferiert wieder und lagert die parafollikulären Zellen sofort zu Mikrofollikeln (Abb. 8) um. Das Kolloid fast aller Follikel zeigt Resorptionserscheinungen: Es ist schwach färbbar und enthält zahlreiche Randvacuolen. Viele Follikel enthalten abgeschilferte Zellen, die Randfollikel zum Teil Speicherkolloid. Die größten Follikel, besonders die peripher gelegenen, zeigen hohes, teils sogar prismatisches Epithel. Das periglanduläre Fettgewebe hat in einem Teil plurivacuoläre Zellen.

14. Tag (8. Tier): Die Proliferation stagniert. Das Kolloid ist in vielen Follikeln stärker färbbar geworden. Die Drüse speichert. Das Epithel der meisten Follikel ist abgeplattet. Mikrofollikel confluieren zu größeren Follikeln.

16. Tag (9. Tier): Die Drüse enthält eine erhebliche Anzahl größerer Follikel mit flachem Epithel. Alle Follikel, auch die kleinen, enthalten dichtes, stark färbbares Speicherkolloid, das teilweise Randvacuolen zeigt. Parafollikuläre Zellen finden sich intraepithelial sporadisch als helle Variante, während der dunkle Typ in ausgedehnten interfollikulären Zellhaufen angetroffen wird. Das periglanduläre Fettgewebe ist hochaktiv: Fast alle Zellen sind plurivacuolär.

18. Tag (10. Tier): Die Follikel sind mittelgroß und enthalten sehr dichtes Kolloid. Bei praller Füllung sämtlicher Follikel erscheint das Epithel mittelhoch. Helle parafollikuläre Zellen sind selten. Es werden ausgedehnte interfollikuläre Zellhaufen angetroffen, die aus dunklen parafollikulären Zellen bestehen. Das periglanduläre Fettgewebe beruhigt sich wieder, es enthält nur zum Teil plurivacuoläre Fettzellen.

20. Tag (11. Tier): Das Kolloid mancher Follikel ist weniger stark färbbar, im Lappenzentrum und in der äußersten Lappenperipherie hat es seine dichte Konsistenz behalten. Ansonsten hat sich das Bild kaum verändert. Das periglanduläre Fettgewebe ist vorwiegend univacuolär.

25. Tag (12. Tier): Die Follikel sind vorwiegend klein mit uneinheitlich färbbarem Kolloid. Das Epithel ist etwas flacher geworden, die perifollikulären Capillaren sind strotzend hyperämisch. Es finden sich wieder Ansammlungen heller parafollikulärer Zellen (Abb. 9), sogar in der äußersten Peripherie des Lappens. Das periglanduläre Fettgewebe ist vorwiegend univacuolär.

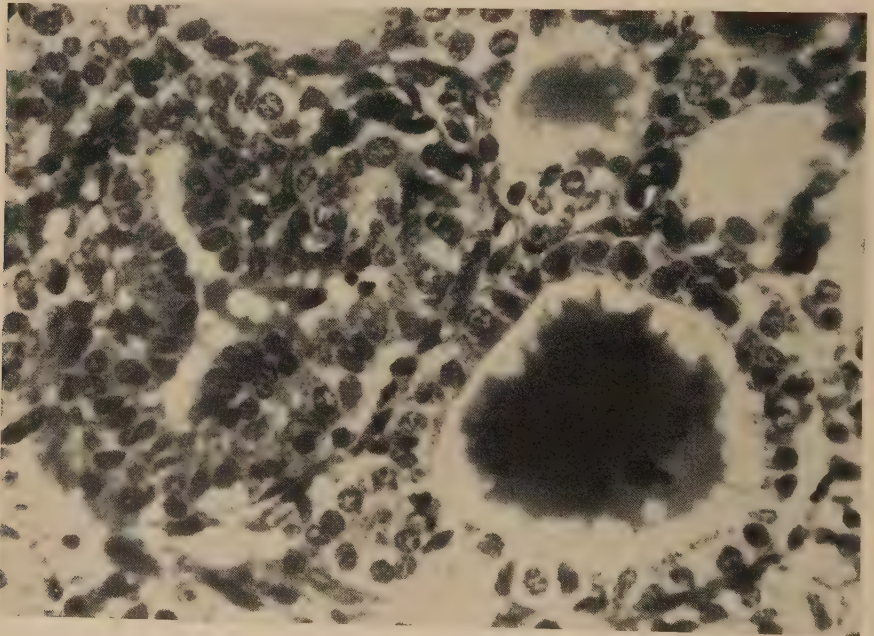


Abb. 9. Verstärkte Proliferation als Zeichen anhaltender Aktivität in der Schilddrüse eines Meerschweinchens am 25. Tage nach Muskelimplantation. Beachte die Follikelwandknospen und die zahlreichen parafollikulären Zellhaufen. Susa-Fix., Paraffinschnitt 3 μ m, Azanfärbung. 510:1

c) Gruppe 3: Verhalten der Schilddrüse nach Kunststoffimplantation

6 Stunden (1. Tier): Die Drüse zeigt einen erheblichen Unterschied zwischen den beiden Lappen. Während der eine noch häufig in den Follikeln Speicherkolloid enthält, zeigt der andere vorwiegend schwach färbbares, nur in den großen Follikeln eisenhämatoxylin-schwarzes Kolloid. Die Drüse hat offenbar den ersten Schub erhöhter Aktivität durchlaufen. Das Follikelepithel ist vorwiegend hoch und resorbiert hauptsächlich, weshalb zahlreiche Randvacuolen vorhanden sind. Die Mitosen sind gehäuft. Hierdurch steht der Befund in gutem Einklang mit der Tatsache, daß die Drüse proliferiert: Sie ist reich an parafollikulären Zellen. Einzelne, besonders kleine Follikel besitzen ein abgeplattetes Epithel. Die Follikel zeigen Verschmelzungstendenz und Zellabschilferung. An einer Stelle werden Follikel holokrin eingeschmolzen. Das periglanduläre Fettgewebe enthält einen erheblichen Teil plurivacuolärer Zellen.

12 Stunden (2. Tier): Die Drüse steht im Zeichen verstärkter Kolloidresorption und Proliferation. Es finden sich collabierte Follikel und helle parafollikuläre Zellhaufen in enger Nachbarschaft. Die Zahl der Mikrofollikel ist erheblich. Das Follikelepithel hat an Höhe zugenommen. Das periglanduläre Fettgewebe ist vorwiegend univacuolär.

24 Stunden (3. Tier): Innerhalb dieser Zeit entstand eine Hyperämie. Abnorm große parafollikuläre Zellplatten stehen im Vordergrund. Auffallend sind weiterhin einige Riesenfollikel, die fast völlig kolloidfrei sind und von einem extrem hochprismatischen Epithel ausgekleidet werden. Diese Riesenfollikel sind offenbar nach Epithelabschilferung und Wandeinschmelzung aus kleinen Follikeln entstanden. Es finden sich noch einige Übergangsstadien (Abb. 10). Dieser Befund NEUMANN'S (1963) wird also bestätigt, aber aus-

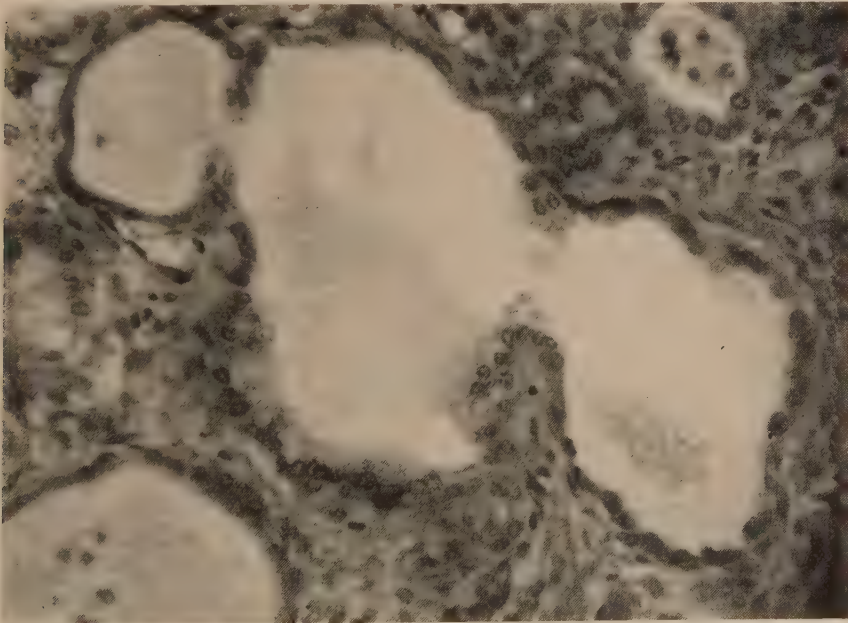


Abb. 10. Glandula thyroidea vom Meerschweinchen 24 Stunden nach Alloplastik. Es zeigt sich neben heftiger Proliferation (beachte die zahllosen parafollikulären Zellen!) auch Follikelconfluenz. Susa-Fix., Paraffinschnitt 5 μ m Haemalaun-Eosin-Färbung. 335:1

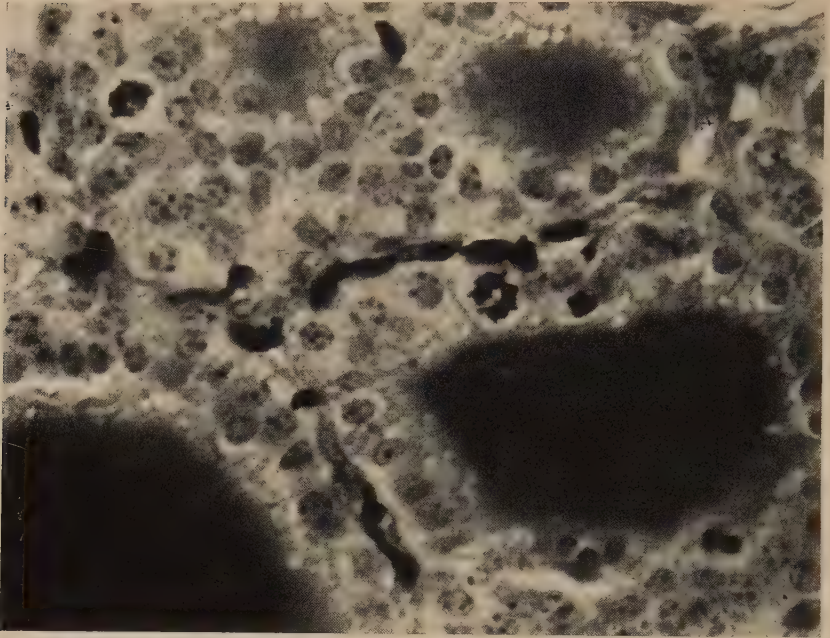


Abb. 11. *Cavia cobaya*, Schilddrüse am 4. Tage nach Plaststoffeinpflanzung in die Nackenmuskulatur. Aktive Drüse mit hochprismatischem Epithel und verstärkten parafollikulären Zellplatten. In der Bild diagonale von links oben nach rechts unten 3 Mitosen. Susa-Fix., Paraffinschnitt 3 μ m, Eisenhaematoxylin. 720:1

drücklich mit der Einschränkung, daß er nicht die Rolle spielt, die NEUMANN ihm zubilligt. Die Follikel-Vereinigung ist eine unter vielen morphokinetischen Reaktionen der Schilddrüse, die an Bedeutung weit hinter anderen zurückbleibt. Offenbar werden auch beschleunigt Mikrofollikel gebildet, da solche Follikel in großer Anzahl vorhanden sind.

48 Stunden (4. Tier): Die Färbbarkeit des Kolloids ist noch weiter zurückgegangen, es stellt sich in allen drei Reaktionszonen gleichartig blaß dar. Hyperämisch sind besonders die Randzonen. Die Follikel haben an Größe zugenommen. Parafollikuläre Zellen sind reichlich vorhanden. Im Kolloid sind gehäuft abgeschilferte Epithelzellen zu finden, die teilweise eine abnorme Größe und helles Plasma aufweisen.

4. Tag (5. Tier): Die Schilddrüse zeigt an der Lappenperipherie kleine Follikel mit schwach färbbarem Kolloid und Resorptionsvacuolen. Das Epithel ist mittelhoch bis cylindrisch. Das Lappenzentrum enthält vorwiegend große bis mittelgroße Follikel mit dunkel färbbarem Speicherkolloid. Das Epithel ist sehr variabel: Manche Follikel enthalten ein flaches Epithel; diejenigen Follikel, die prismatisches Epithel haben, weisen Proliferationsknospen und erhöhte Mitosenzahl (Abb. 11) auf. Im Zentrum finden sich Platten aus hellen parafollikulären Zellen. Die Lappenperipherie ist stark hyperämisch. Das periglanduläre Fettgewebe ist in geringem Maße multivacuolär.

7. Tag (6. Tier): Die Hyperämie ist zurückgegangen. Die Follikel enthalten in dem einen Lappen helles, dünnflüssiges, im anderen Lappen vorwiegend dickflüssiges Kolloid. Die Epithelhaufen haben sich noch verstärkt und vermehrt. Sie lagern sich zu Mikrofollikeln um. Die Mitosenzahl hat sich wieder normalisiert. Das periglanduläre Fettgewebe besteht vorwiegend aus multivacuolären Zellen.

10. Tag (7. Tier): Die Zahl der Follikel hat sich ungeheuerlich vermehrt. Die parafollikulären Zellhaufen sind fast total verschwunden. Die peripherste Follikellage und ein großer Follikel des Lappenzentrums enthalten wieder Speicherkolloid. Einige kleine bis mittelgroße Follikel, die über den ganzen Lappen zerstreut liegen, sind vom selten zu beobachtenden, zähen, azandunkelblauen Kolloid erfüllt. Das Epithel ist niedriger geworden als im vorhergehenden Stadium, es ist meist etwas flacher als kubisch. Nur vereinzelte Follikel sind von Cylinderepithel ausgekleidet. Das periglanduläre Fettgewebe ist fast durchgehend univacuolär.

14. Tag (8. Tier): Die Zahl der parafollikulären Zellen hat sich vermehrt. Die Follikel der periphersten Zone haben ihr Volumen noch vergrößert. Das Kolloid zeigt bevorzugt dünnflüssige Konsistenz und läßt sich nur schwach anfärben. Die Epithelzellen sind meist kubisch bis trapezoid geformt. Die Durchblutung ist kräftig, es liegt aber keine ausgesprochene Hyperämie vor. Ein Teil der Follikel enthält wiederum azandunkelblaues Kolloid. Das periglanduläre Fettgewebe zeigt sich unterschiedlich uni- und plurivacuolär.

16. Tag (9. Tier): Das Organ zeigt das Bild einer ausgeprägten Stapelschilddrüse. Der eine Lappen weist einen Abschnitt auf, in dem die Follikel endothelartiges, plattes Epithel und schwach färbbares Kolloid enthalten. Diese Follikel werden zum größten Teil eingeschmolzen (Abb. 12). In das Magma sprossen ungezählte Fibroblasten aus dem Adventitialbindegewebe größerer Gefäße ein. Die übrigen Follikel enthalten meist mittelhohes Epithel. Das periglanduläre Fettgewebe ist bevorzugt univacuolär.

18. Tag (10. Tier): Die Follikel enthalten wieder bevorzugt schwach färbbares Kolloid, die parafollikulären Zellhaufen sind vermehrt. Das Epithel ist sehr unterschiedlich in bezug auf die Höhe.

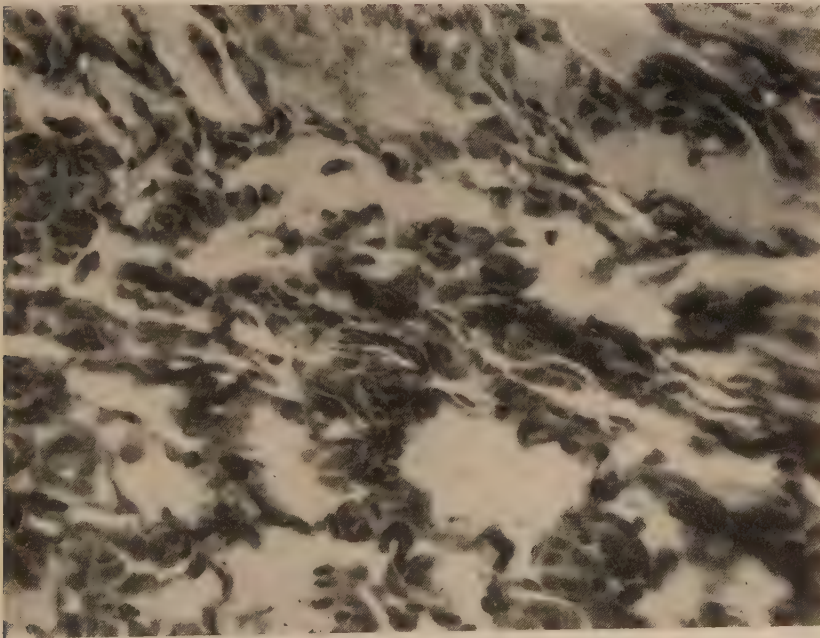


Abb. 12. Ausgedehnte Follikelverschmelzung mit Bildung dünnflüssigen interstitiellen Kolloids in der Schilddrüse eines Meerschweinchens 16 Tage nach Alloplastik. Susa-Fix., Paraffinschnitt 5 μ m, Azanfärbung. 510:1

20. Tag (11. Tier): Gegenüber dem Vorstadium hat sich das Bild insoweit gewandelt, als die Größe der Follikel im Lappenzentrum erheblich zugenommen hat. Das Epithel ist flach („endothelartig“) bis mittelhoch, wobei die kleinen Follikel vorwiegend abgeplattetes Epithel zeigen. Das Kolloid liegt in den kleinen Follikeln des Lappenzentrums bevorzugt in Form von azanrotem Speicherkolloid, in einem anderen Läppchen und der Drüsenperipherie dagegen in hellazanblauer, weniger dichter Form vor. Die größten Follikel des Lappenzentrums enthalten vorwiegend schwach azanrotes, aber sehr hartes Kolloid, das beim Schneiden streifig (schollig) gesplittert ist. Nur einzelne Follikel enthalten azandunkelblaue Kolloidfällung.

25. Tag (12. Tier): Die Randgebiete der Drüse sind mehr oder weniger hyperämisch, das Lappenzentrum zeigt eine normale Durchblutung. Die zentralen Follikel sind vorwiegend groß und enthalten Speicherkolloid, während sich das Kolloid in den peripheren Follikeln nur schwach färbt. Parafollikuläre Zellen liegen in Form ruhender Haufen vor. Das Epithel ist gegenüber dem Vorstadium kaum verändert und ziemlich gleichmäßig flach.

d) Zusammenfassung der Schilddrüsen-Befunde

Bereits wenige Stunden post operationem reagiert die Schilddrüse in allen 3 Gruppen mit einer Aktivitätserhöhung. Die bei jeweils 3 gleichlange nach dem Eingriff getöteten Tieren (je 1 aus jeder Gruppe) feststellbaren Unterschiede in der Heftigkeit der Reaktion können durch Individualfaktoren erklärt werden und liegen damit im Zufallsbereich. Während sich aber bei dem Tier aus Gruppe 1 bereits nach 48 Stunden ein allmähliches Abklingen der Aktivierung ankündigt, bleiben die Schilddrüsen in den Gruppen 2 und 3 weiterhin aktiv. Die Schilddrüsen-Beruhigung ist in Gruppe 1 etwa am 4. Tage erreicht, zu einer Zeit, wo in Gruppe 2 und 3 noch regste Aktivität vorherrscht. Zwischen dem 7. und dem 10. Tag beginnt sich die Glandula thyroidea auch in Gruppe 3 zu beruhigen, während Gruppe 2 noch deutlich erhöhte Drüsentätigkeit erkennen läßt, die erst am 16. Tage Beruhigungstendenz zeigt. In allen Gruppen kommt es indes auch in der 2. und 3. Woche nach dem Eingriff noch zum Wiederaufflackern thyreoidaler Hyperaktivität, am schwächsten in Gruppe 1.

Verallgemeinert kann gesagt werden: Nach dem Grade der postoperativ auftretenden Schilddrüsenaktivitätssteigerung ist die Operation mit oder ohne Implantation ein erheblicher Eingriff. Der Zeitfolge des Abklingens dieser Aktivitätssteigerung nach ist eine Operation mit zusätzlicher Implantation aber entschieden ernster zu nehmen als die Anlegung nur eines Schnittes. Auf Implantation eines Plaststoffes reagiert die Schilddrüse etwa gleich wie auf Muskel-Homoiotransplantation.

D. Nebenniere

Normale Meerschweinchen (Kontrollen)

Die Nebenniere zeigt typisch dreischichtige Rinde. Die Zona glomerulosa setzt sich aus intensiv färbbaren Zellen zusammen, die Zone fasciculata enthält fast ausschließlich schaumig strukturierte Elemente. Die Zona reticularis besitzt normale Breite.

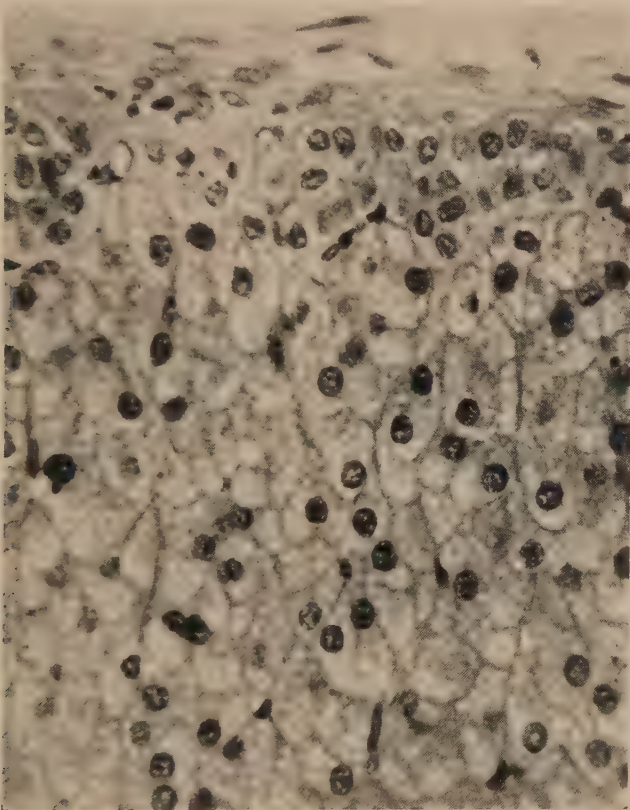


Abb. 13. Meerschweinchen-Nebenniere, 48 Stunden nach einfacher Operation. Erste Reaktion des subcapsulären Blastems, feintropfig vacuolisierte Zona fasciculata. Auftreten einer schmalen Stria spongiosa subglomerulosa. Susa-Fix., Paraffinschnitt 4 μ m, Eisenhaematoxylin. 510:1

a) Gruppe 1: Das Verhalten der Nebenniere im Leerversuch

6 Stunden (1. Tier): Die Färbbarkeit der Zona glomerulosa hat abgenommen. Sie ist leicht verbreitert, aber noch gut gegen die Zona fasciculata abgegrenzt. Die Zone fasciculata reicht bis zur Rindenmarkgrenze hin (progressive Transformation). Ihre Zellen haben an Volumen zugenommen, besitzen aber noch ein sehr schaumiges Plasma. Stellenweise finden sich noch einige Zellager als Reste der Zona reticularis mit homogenem Protoplasma. Bei ihnen treten mehr oder minder breite azanrote Protoplasmasäume um Kerne mit verdichtetem Chromatin auf.

12 Stunden (2. Tier): Die Zona glomerulosa ist sehr schmal und nur schwach färbbar. Stellenweise kann sie schlecht gegen die Zona fasciculata abgegrenzt werden. Die Zona fasciculata ist stark verbreitert und reicht bis zur Rindenmarkgrenze. In der Zona reticularis beginnt an einer Stelle Zelleinschmelzung.

24 Stunden (3. Tier): Die Zona glomerulosa ist an einigen Stellen sehr schmal, hier ist Einknospung von Zellen aus dem subcapsulären Blastem zu beobachten. Die Zona glomerulosa geht an den meisten Stellen kontinuierlich in die Zona fasciculata über, die ihrerseits progressiv transformiert ist. Die Größe der Lipoidtröpfchen in ihren Protoplasten wechselt. Die Fasciculata-Zellen selbst sind hochaktiv.

48 Stunden (4. Tier): Die Zona glomerulosa hat gegenüber dem Vorstadium etwas an Breite zugenommen. Sie erreicht aber noch nicht die Norm und ist gut gegen die Zona fasciculata abgegrenzt. Es tritt ein deutlicher, aber schmaler subglomerulärer Spongiocytenstreifen auf (Abb. 13). Die Zona fasciculata ist stark verbreitert. Ihre Zellen sind feintropfig vacuolisiert, infolgedessen erscheinen sie homogen und stark anfärbbar. An vielen Stellen findet sich ausgedehnter Zelluntergang. Die Marksinsusoide formieren sich in der Einschmelzungszone parallel zueinander, radiär auf die Kapsel zu.

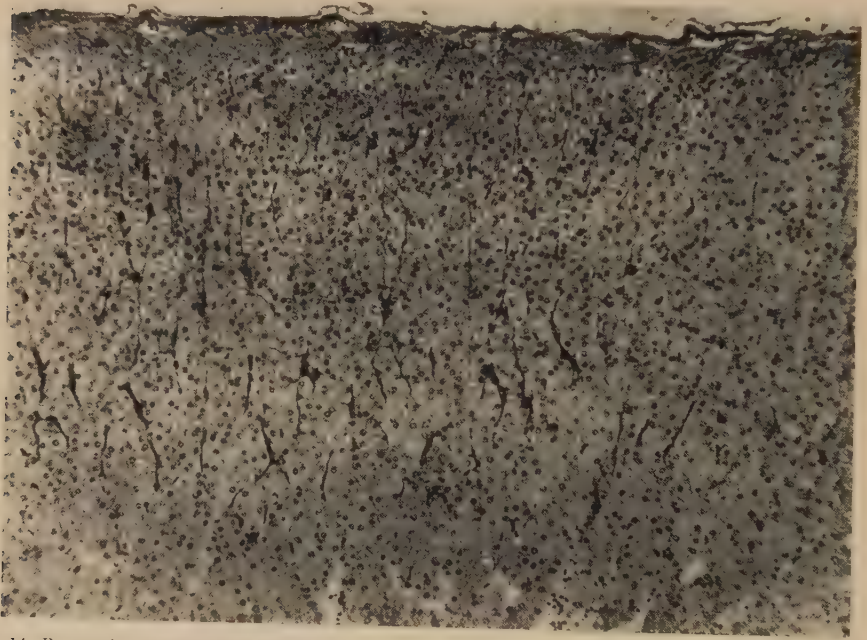


Abb. 14. Progressiv transformierte Nebennierenrinde mit Tendenz zur Beruhigung vom Meerschweinchen am 4. Tage post op. SUSA-Fix., Paraffinschnitt 6 μ m, Eisenhaematoxylin. 114:1

4. Tag (5. Tier): Die Zona glomerulosa ist normal breit und fast normal anfärbbar, aber auffällig abgegrenzt. Sie erscheint etwas kernreicher als sonst. Es findet sich kein Einknospen aus dem Blastem mehr. Die Zona fasciculata ist progressiv transformiert, ihre Zellen sind jedoch grobvacuolig strukturiert. Einschmelzungsherde sind nicht mehr vorhanden (Abb. 14). Die eigentliche Zona reticularis fehlt. Nahe der Rindenmarkgrenze finden sich

vermehrt Zellen mit perinucleären azanroten Protoplasmaverdichtungen. Es treten auch vereinzelt dunkle Zellen auf.

7. Tag (6. Tier): Die Zona glomerulosa ist schmal, schwach anfärbbar und nicht scharf gegen die Zona fasciculata abgegrenzt. Die Zona fasciculata ist stark verbreitert, und ihre Zellen sind grobtropfig vacuolisiert. An einzelnen Stellen finden sich wieder Einschmelzungsprozesse, die jedoch keine so große Ausdehnung erreichen, wie 48 Stunden nach der Operation. An einigen Stellen tritt eine sehr schmale, nicht scharf von der Zona fasciculata abgegrenzte Zona reticularis auf.

10. Tag (7. Tier): Die Zona glomerulosa ist schmal und schwach anfärbbar. Sie ist kaum gegen die Zona fasciculata abgegrenzt. Die Zona fasciculata ist progressiv transformiert und feintropfig vacuolisiert. Es tritt nur stellenweise eine sehr schmale und unscharf abgegrenzte Zona reticularis auf. An einigen Stellen finden sich ausgedehnte Einschmelzungsherde, die zum Kapseldefekt führten. Isolierte Zellkerne erscheinen im Magma, welches in langen, radiären Bahnen das Zentrum erreicht und durch Defekte der Marksinuswände in die zentralen Sinusoide eindringt. Fast alle Sinusoide enthalten homogenisierte Zellen.

14. Tag (8. Tier): Die Zona glomerulosa ist gegenüber dem Vorstadium deutlicher gegen die Zona fasciculata abgegrenzt und stellenweise kräftig anfärbbar. Hin und wieder werden glomeruläre Follikel angetroffen. Die Zona fasciculata ist unverändert geblieben. Auf die Zona fasciculata zu treten „fuchsinophile“ Zellen auf (hierzu s. EHRENBRAND 1959). Eine schmale, aber kräftig anfärbbare Zona reticularis ist vorhanden; darin findet man besonders reichlich „fuchsinophile“ Zellen. Die Markräume sind mit Magma angefüllt, das mit Fibrinfäden und isolierten Zellkernen vermengt ist. An einer Stelle der Zona fasciculata findet sich ausgedehnter Zelluntergang.

16. Tag (9. Tier): Die Zona glomerulosa ist sehr schmal oder meistens gar nicht vorhanden. Das subcapsuläre Blastem ist aufgelockert, und parenchymwärts bilden sich Sprosse aus. Die Zona reticularis ist nur stellenweise undeutlich gegen die Zona fasciculata abgegrenzt. Reticularis-Reste sind mit reichlich pyknotischen Kernen angefüllt und zeigen große Einschmelzungsherde, deren Magma die Sinusoide anfüllt.

18. Tag (10. Tier): Die Zona glomerulosa ist verbreitert: Aus dem subcapsulären Blastem knospen Zellen ein. Die Glomerulosa ist gegen die Zona fasciculata undeutlich abgegrenzt. Die Zona fasciculata ist noch progressiv transformiert, sie reicht bis ans Mark. Die Lipoidvacuolen sind größer geworden. Im inneren Drittel der Zona fasciculata sowie in der Zona reticularis treten vermehrt „fuchsinophile“ Zellen und deren Vorstufen auf. Die Markräume sind erweitert und enthalten stellenweise ältere Homogenate. Frische Einschmelzungsprozesse fehlen.

20. Tag (11. Tier): Die Zona glomerulosa hat an Breite zugenommen. Sie ist stark anfärbbar und gut gegen die Zona fasciculata abgegrenzt. Die Zona fasciculata ist zwar erheblich verbreitert, aber grobtropfig vacuolisiert. Die Zona reticularis hat weiter an Breite zugenommen, sie ist gut anfärbbar, deutlich gegen die Zona fasciculata abgegrenzt und enthält reichlich „fuchsinophile“ Zellen.

25. Tag (12. Tier): Die Zona glomerulosa hat weiter an Färbbarkeit und Dicke zugenommen. Die Zona reticularis ist verbreitert, die Zona fasciculata dagegen relativ schmaler geworden. In beiden Zonen finden sich zahlreiche, offensichtlich neu gebildete Capillaren. Die Zellen der Zona fasciculata sind grobtropfig vacuolisiert.

b) Gruppe 2: Morphologie der Nebenniere nach Implantation von Meerschweinchen-Muskulatur

6 Stunden (1. Tier): Die Zona glomerulosa ist normal breit, jedoch schwach anfärbbar. Die Zona fasciculata reicht bis zur Rindenmarkgrenze, und ihre Zellen sind grobtropfig vacuolisiert. Von der Zona reticularis werden nur sehr spärliche Überreste angetroffen. Die Marksinus sind erweitert und greifen radiär auf die Mark-Rindengrenze über.

12 Stunden (2. Tier): Die Zona glomerulosa ist etwas verschmälert und größtenteils schwach anfärbbar. An einer Stelle ist die Zona glomerulosa völlig zurückgebildet. Die Zona fasciculata ist im Sinne einer progressiven Transformation stark verbreitert. Eine Zona reticularis fehlt vollständig. Die Marksinusoide enthalten zu einem Teil Magma, das von den corticalen Herden stammt, in denen ausgedehnte Zellbereiche eingeschmolzen werden.

24 Stunden (3. Tier): Die Zona glomerulosa ist verbreitert und gut anfärbbar, aber nicht scharf gegen die Zona fasciculata abgegrenzt. Diese selbst ist ebenfalls auffällig breit. Sie ist mittel- bis feintropfig vacuolisiert. Eine Zona reticularis fehlt. An vielen Stellen findet sich Einknospung von Zellen des subcapsulären Blastems in die Zona glomerulosa. Die Marksinusoide enthalten nur noch sehr wenige Einsmelzungsprodukte.

48 Stunden (4. Tier): Die Zona glomerulosa ist sehr schmal geworden und schwach anfärbbar. Sie ist weniger scharf gegen die Zona fasciculata abgrenzbar. An vielen Stellen ist eine Einknospung von Zellen aus dem subcapsulären Blastem zu beobachten. Die Zona fasciculata ist progressiv transformiert, ihre Zellen sind mitteltropfig vacuolisiert. Eine eigentliche Zona reticularis fehlt bis auf wenige Vorstufen der Reticulariszellen (perinucleäre Protoplasma-Säume). An der Rindenmarkgrenze werden vermehrt Kernpyknosen angetroffen.

4. Tag (5. Tier): Stellenweise ist eine schmale, schwach anfärbbare und unscharf abgegrenzte Zona glomerulosa vorhanden. Die Zona fasciculata erscheint feintropfig vacuolisiert. Im zentralen Drittel befinden sich bisweilen azanblaue Homogenate in den Rinden-capillaren. Eine eigentliche Zona reticularis besteht nicht, es finden sich jedoch einige Haufen entspeicherter Zellen an der Rindenmarkgrenze.

7. Tag (6. Tier): Eine Zona glomerulosa ist vorhanden, aber sehr schmal, schwach anfärbbar und nicht scharf gegen die Zona fasciculata abgegrenzt. Die Zona fasciculata selbst ist feintropfig vacuolisiert und bildet (bis auf Einsmelzungsstellen) die gesamte erhaltene Rinde. Im zentralen Bereich findet man zahlreiche Einsmelzungszonen (Abb. 15). Intakte Markzellen sind nur spärlich vorhanden.

10. Tag (7. Tier): Die Zona glomerulosa ist sehr schmal und unscharf abgegrenzt; hin und wieder findet man Einknospung des subcapsulären Blastems in die Zona fasciculata. Diese Zone ist feintropfig vacuolisiert. An einzelnen zentralen Stellen liegen Entspeicherungsformen. Eine eigentliche Zona reticularis fehlt. Zentral finden sich wieder ausgedehnte Magmamassen in den Sinusoiden. Im Parenchym ist Einsmelzung zu beobachten.

14. Tag (8. Tier): Die Zona glomerulosa ist teilweise sehr stark verdichtet, jedoch nicht gut gegen die Zona fasciculata abgrenzbar. Teilweise fehlt die Zona glomerulosa, jedoch nirgends wirklich völlig. Feintropfig vacuolisierte Entspeicherungsformen von Fasciculata-Zellen im zentralen Bereich deuten eine Reticularis an. Die gesamte Fasciculata ist von meist zerstreut liegenden „fuchsinophilen“ Zellen durchsetzt. Die Sinusoide des Markes sind sehr weit und enthalten spärlich Magma. Einzelne ausgedehntere Einsmelzungsherde sind noch zu finden. Mitosen von Fasciculata-Zellen sind unmittelbar im Anschluß an die Zona glomerulosa gehäuft.

16. Tag (9. Tier): Die Zona glomerulosa ist verbreitert und gut anfärbbar. Starke Mitosenhäufung findet sich auch in der Zona glomerulosa. Die Zona fasciculata ist feintropfig vacuolisiert. Zentral deuten Entspeicherungformen das Wiederauftreten einer Zona reticularis an. „Fuchsinophile“ Zellen sind spärlich vorhanden; ihre Vorstufen jedoch werden sehr häufig angetroffen. Die Markvenenräume sind stark erweitert und greifen mit radiär gestellten Ausläufern in die Rinde über. Einschmelzungsprozesse sind nicht zu erkennen.

18. Tag (10. Tier): Die Zona glomerulosa ist normal breit, aber noch nicht überall scharf abgegrenzt; die Zona fasciculata ist progressiv transformiert. Übergang in groß-

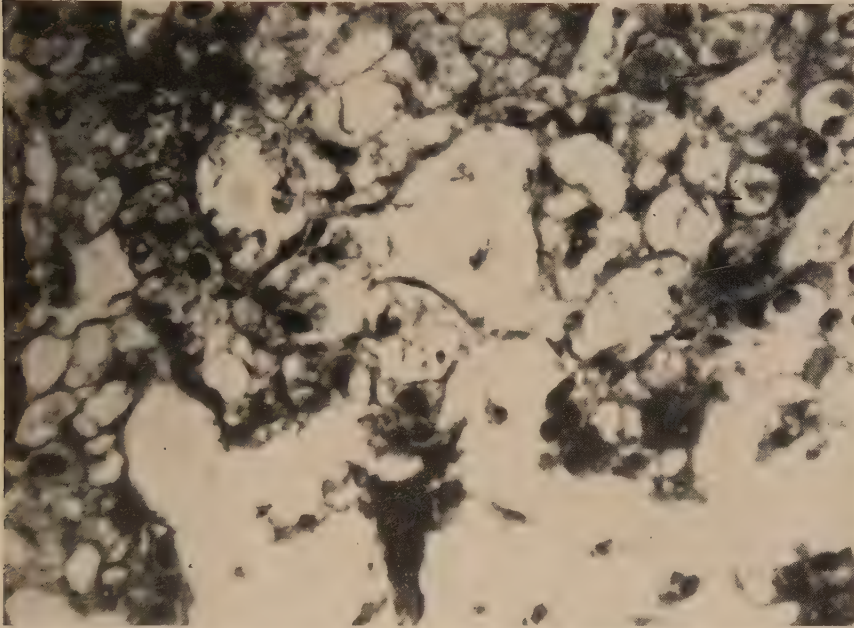


Abb. 15. Massive Holokrinie in der Nebennierenrinde (tiefe Schichten) beim Meerschweinchen am 7. Tage nach Homotransplantation von Skelettmuskulatur. Susa-Fix., Paraffinschnitt 6 μ m, Haematoxylin-Eosin-Färbung. 510:1

tropfige Vacuolisation wird beobachtet. An der Rindengrenze beginnt sich eine Zona reticularis zu bilden. „Fuchsinophile“ Zellen fehlen. Das Mark ist zellarm und enthält vereinzelte kleine Zellbalken, die noch eingeschmolzen werden. Ansonsten sind Markzellen gemischt aus hellen und dunklen Varianten vorhanden. Vereinzelt finden sich im Zentralsinus noch granuläre Detritusmassen (Abb. 16).

20. Tag (11. Tier): Die Zona glomerulosa ist normal, die Zona fasciculata etwas verbreitert und grobtropfig vacuolisiert. Vermehrte „fuchsinophile“ Zellen finden sich im zentralen Rindenbereich; sie formieren sich reticulär. Die Zona reticularis hat an Breite zugenommen, ist aber noch unscharf gegen die Zona fasciculata abgegrenzt.

25. Tag (12. Tier): Die Zona glomerulosa hat gegenüber dem Vortag an Breite und Färbbarkeit zugenommen. Sie ist scharf gegen die grobtropfig vacuolisierte Zona fasciculata abgegrenzt. Es ist eine deutliche, schmale, gut anfärbbare Zona reticularis mit vermehrten „fuchsinophilen“ Zellen vorhanden.

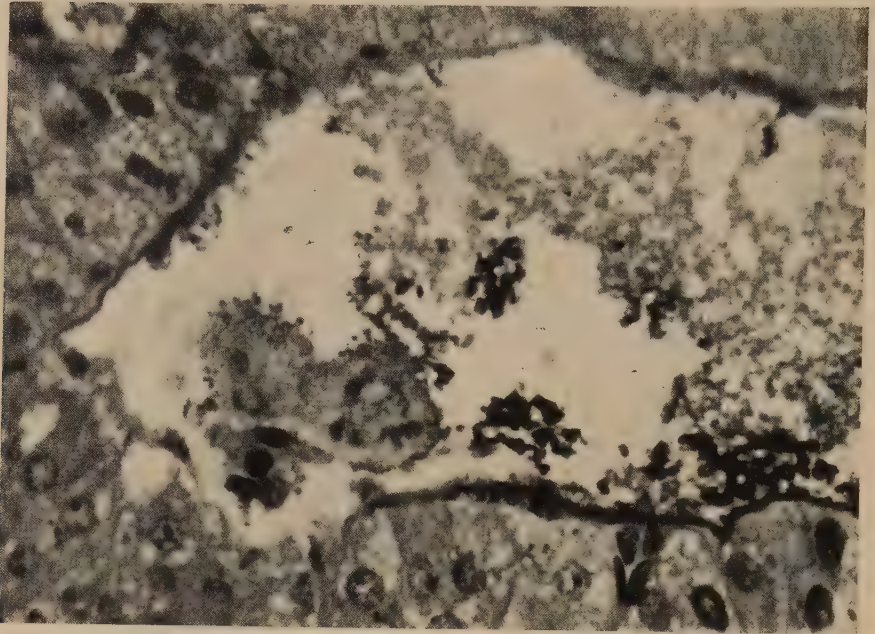


Abb. 16. Marksinusoid aus der Meerschweinchennebenniere mit reichlichem Detritus als Produkt corticaler Holo-
krinie am 18. Tage nach Muskelimplantation. Zwischen den granulären Massen finden sich Komplexe relativ in-
takter Zellen. Susa-Fix., Paraffinschnitt 4 μ m, Eisenhaematoxylin-Färbung. 720:1

c) Gruppe 3: Verhalten der Nebenniere nach Fremdkörperimplantation

6 Stunden (1. Tier): Die gesamte Drüse erweckt einen weitgehend normalen Eindruck. Als einzige Veränderung ist das Verschwinden der scharfen Grenze zwischen Zona fasciculata und reticularis sowie das stellenweise Verschwinden der Grenze zwischen Zona glomerulosa und fasciculata zu werten. Die Zona glomerulosa ist an wenigen Stellen etwas verdickt.

12 Stunden (2. Tier): Die Zona glomerulosa ist an einigen Stellen fast vollständig transformiert, meist aber nur schwach färbbar und unscharf gegen die Zona fasciculata abgegrenzt, die deutlich verbreitert ist. Eine Zona reticularis ist nur noch stellenweise vorhanden und dann unscharf abgesetzt. In der Rinde befinden sich kleinere Zelleinschmelzungsherde. In einem etwas größeren Bereich verschwinden gerade die Zellgrenzen. Auch im Mark sind einzelne Zellgruppen mit pyknotischen Kernen zu beobachten. Diese Zellen werden unter Homogenisierung eingeschmolzen. In den Sinusoiden findet sich granuläres blaues Magma.

24 Stunden (3. Tier): Die Zona glomerulosa ist außerordentlich schmal und nur schwach anfärbbar. Unter der Zona glomerulosa und von dieser scharf abgegrenzt, werden einige Zellbalken großtropfig vacuolisiert. Hier werden Spongiocyten mit radiärer Anordnung angetroffen. Zwischen diesem Streifen und dem Mark liegt eine breite Zone mitteltropfig vacuolierter Fasciculata-Zellen. Eine Zona reticularis fehlt vollständig. Das Mark ist ohne auffällige Veränderungen.

48 Stunden (4. Tier): Die Zona glomerulosa ist schmal und schwach färbbar, ferner nur undeutlich gegen die Zona fasciculata abgegrenzt. Die Kapsel ist aufgelockert, ohne daß jedoch schon typische Knospen des subcapsulären Blastems sichtbar wären. Die Zona fas-

ciculata ist stark im Sinne einer progressiven Transformation verdickt. Die Protoplasma-vacuolen der Fasciculata-Zellen sind sehr unterschiedlich groß. Peripher zeigen sich die Zellen grob- bis feintropfig vacuolisiert; nach dem Zentrum hin werden die Vacuolen zunehmend feiner. Eine Zona reticularis fehlt vollständig. Die Zentralsinus sind extrem erweitert; die Rindensinus zum Teil ebenfalls. Der größte Teil der Markzellen ist deutlich vacuolisiert, es finden sich aber auch einige dunkle Zellen. An der Rindenmarkgrenze zeigen sich multiple kleine Einschmelzungsherde. Der granuläre Detritus wird in die Sinus entleert.

4. Tag (5. Tier): Die Zona glomerulosa fehlt stellenweise vollständig. Die Zona fasciculata ist progressiv transformiert. Sie enthält grob- bis feintropfige vacuolisierte Zellen. Kernpyknosen sind außerordentlich häufig (besonders in Marknähe). Eine Zona reticularis fehlt. Ausgedehnte Rindengebiete sind der totalen Einschmelzung anheim gefallen. Der kernhaltige (Pyknosen)-Detritus füllt in großen Flößen die Sinus. Andere Sinus sind mit Fibringerinnseln angefüllt. Die Kapsel ist stark aufgelockert und enthält Sprosse des subcapsulären Blastems. An einer Stelle ist die Kapsel rupturiert. Durch den Defekt wird Detritus nach außen entleert (Abb. 17). Derartige Defekte treten höchstwahrscheinlich postmortal als Folge der Berührung bei der Entnahme des Organs auf, aber dann immer nur an solchen Nebennieren, die aufgelockerte Kapseln und ausgedehnte Einschmelzungen aufweisen.

7. Tag (6. Tier): Die Zona glomerulosa fehlt stellenweise, ansonsten ist sie meist schmal, schwach anfärbbar und unscharf abgegrenzt. Die Zona fasciculata ist noch progressiv transformiert. Die Vacuolengröße nimmt von der Peripherie nach dem Zentrum ab. Eine eigentliche Reticularis ist noch nicht wieder gebildet, sondern an ihrer Stelle finden

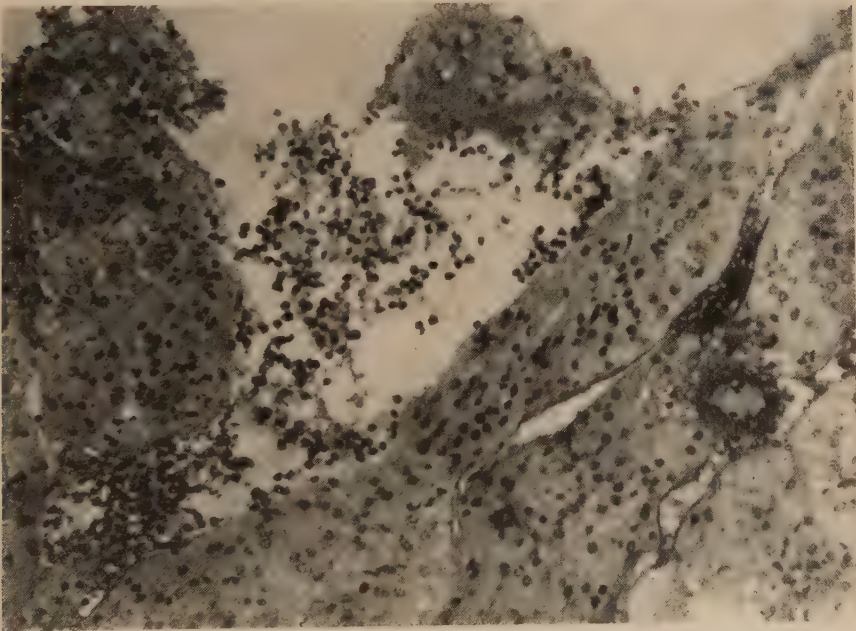


Abb. 17. Kapselruptur nach Rundum-Erweichung und -Auflockerung bei einem Meerschweinchen am 4. Tage nach Plastikeinpfanzung in die Nackenmuskulatur. Durch den Defekt wird das Produkt holokriner Sekretion entleert. Susa-Fixation, Paraffinschnitt 6 μ m, Eisenhaematoxylin-Färbung 218:1

sich Entspeicherungsformen, ebenso Vorstufen zu Reticularis-Zellen, die stellenweise eine Tendenz zu netzförmiger Anordnung aufweisen. „Fuchsinophile“ Zellen in typischer Beschaffenheit sind kaum vorhanden. Die regulären Markzellen sind vorwiegend grobtropfig vacuolisiert.

10. Tag (7. Tier): Die Kapsel ist in ihrer Gesamtheit stark aufgelockert und hyperämisch. Das subcapsuläre Blastem ist auffällig zellreich und sproßt deutlich. Die Zona glomerulosa hat etwas an Dicke zugenommen, teilweise erreicht sie schon an Stärke und Färbbarkeit die Norm, sie ist aber noch etwas verbreitert. Weiterhin ist sie vorwiegend grobtropfig vacuolisiert und enthält nur wenige „fuchsinophile“ Zellen. Eine Zona reticularis bildet sich; sie ist teilweise schon recht breit, aber noch nicht scharf begrenzt. In der jungen Reticularis haben sich einige Pseudofollikel gebildet. Das Mark ist zellarm, es finden sich einige Einsmelzungsherde. Ein Zentralsinus enthält Detritus.

14. Tag (8. Tier): Die Zona glomerulosa ist normal breit, aber schwach anfärbbar. Sie ist unscharf gegen die Zona fasciculata abgegrenzt. Das subcapsuläre Blastem kehrt zur Norm zurück. Eindeutige Knospung fehlt. Die Zona fasciculata ist noch grobtropfig vacuolisiert und progressiv transformiert. Im inneren Rindendrittel formiert sich wieder eine Zona reticularis von mittlerer Breite, die nicht gegen die Zona fasciculata abgesetzt ist. Sie enthält zahlreiche Entdifferenzierungsformen und vereinzelt Vorstufen „fuchsinophiler“ Zellen. An der Rindenmarkgrenze finden sich vereinzelte kleine Auflösungszone. In den erweiterten Markvenenräumen, die radiär in die Rinde übergreifen, werden noch Restzustände abgelauener Holokrinie beobachtet. Die Markzellen sind hell vacuolisiert, teilweise sind die Zellgruppen verlorengegangen. Auch im Mark sind einzelne Zellgruppen mit pyknotischen Kernen zu beobachten. Diese Zellen werden unter Homogenisierung eingeschmolzen.

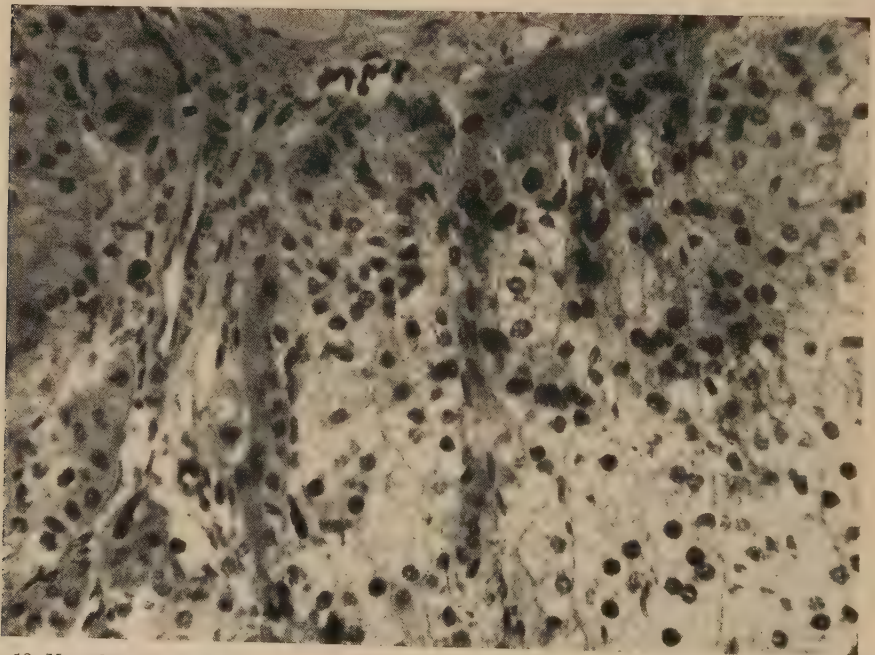


Abb. 18. Meerschweinchennebenniere am 18. Tage nach Alloplastik. Vom subcapsulären Blastem aus schieben sich regelrechte „Regeneratstraßen“ in die Tiefe. Maximum der Zellregeneration der Nebenniere! Susa-Fix.. Paraffinschnitt 5 μ m, Eisenhaematoxylin-Färbung. 335:1

16. Tag (9. Tier): Die Zona glomerulosa ist uneinheitlich. An wenigen Stellen zeigt sie normale Färbbarkeit und Konfiguration; zum überwiegenden Teil ist sie unscharf begrenzt, schwach färbbar und ausgesprochen dünn. An vereinzelten Stellen fehlt sie völlig, das subcapsuläre Blastem zeigt Sprosse. Die Zona fasciculata ist verbreitert, die Zellen sind zum Großteil grobtropfig vacuolisiert. Eine Zona reticularis formiert sich, sie zeigt — wie auch das Mark — kleinere Einschmelzungsherde. Die Marksinus enthalten etwas Magma.

18. Tag (10. Tier): Die Zona glomerulosa ist in auffälliger Weise weder gegen das subcapsuläre Blastem noch gegen die Zona fasciculata scharf abgegrenzt. Das subcapsuläre Blastem zeigt eine in den vorliegenden Untersuchungen bis hierher nicht beobachtete Häufung von Wachstumssprossen. Die Glomerulosa-Zellen lassen sich häufig intensiv anfärben, oft sind sie in kapselparallelen Bändern angeordnet. Die Zona fasciculata enthält teilweise weit gegen das Mark vorgeschobene Regenerate (Abb. 18), andererseits ausgedehnte Einschmelzungszonen, deren Magma sich in die maximal erweiterten, radial gestellten Sinusoide ergießt. In einem Marksinus befindet sich ein großes, kernhaltiges, aus granulären Massen bestehendes Magmafloß.

20. Tag (11. Tier): Die Zona glomerulosa ist verbreitert, zellreich, gut anfärbbar und scharf gegen eine sehr schmale grobtropfig vacuolisierte Zona fasciculata abgesetzt. Die Zona reticularis ist außerordentlich breit, ebenfalls scharf gegen die Fasciculata abgesetzt. Die Sinusoide an der Markgrenze sind durchweg sehr weit und strahlen radiär in die Rinde ein. Veränderungen an den Markzellen sind nicht zu erkennen. Einschmelzungsprozesse und „fuchsinophile“ Zellen fehlen.

25. Tag (12. Tier): Die Drüse ist wieder etwas im Sinne einer progressiven Transformation verändert. Die Zona glomerulosa ist zwar meist breit, zellreich und kräftig anfärbbar, aber an vielen Stellen nicht mehr deutlich gegen die wieder etwas verbreiterte Fasciculata abgegrenzt. Die Fasciculata-Zellen sind größtenteils noch breit, aber nirgendwo scharf nach außen abgrenzbar. Einzelne Markzellengruppen werden eingeschmolzen.

d) Zusammenfassung der Nebennieren-Befunde

In allen drei Versuchsreihen bewirkte die Operation eine äußerst kräftige Nebennierenrinden-Aktivitätssteigerung mit progressiver Morphokinese, ja bis zur holokrinen Sekretion. Während in Gruppe 1 — analog der Schilddrüse — die Nebenniere am 4. Tage post operationem Tendenz zur Beruhigung erkennen läßt, hält die drastische Aktivierung bei Gruppe 2 und 3 weiterhin an. In Gruppe 1 kommt es im Sinne eines Einpendelns auf die Norm zwar am 7. Tage nochmals zu einer Aktivierung, aber die Ruhigstellung ist später unverkennbar. Wenn man von individuellen Varianten abieht, ist die Nebennierenrinden-Reaktion nach Muskel-Homoiotransplantation am kräftigsten, sie dauert auch am längsten an. Indes ist nicht zu verkennen, daß nach Kunststoff-Implantation die Reaktion des subcapsulären Blastems im Sinne einer auf die Spitze getriebenen Regeneration wesentlich weiter geht als in den anderen Gruppen, ebenso konnten am 18. Tage in dieser Gruppe morphologische Zustände der Zona glomerulosa beobachtet werden, die bisher nicht beachtet oder nicht gesehen worden sind. Die

Vermutung liegt nahe, daß Kunststoffimplantate Anforderungen besonderer Art an den Mineralhaushalt stellen, während homoioplastisches Material nur den Protein- und Kohlenhydrathaushalt alteriert.

E. Leber

Normale Meerschweinchen (Kontrollen)

Alle Leberläppchen sind zentralvenenkonfiguriert, die arteriellen Sperrstrecken nicht sichtbar. (Einzelheiten zu den Sperrmechanismen der Leberstrombahn s. EHRENBRAND 1963, EHRENBRAND und BURCKHART 1956.) Die Zellen sind normal granuliert und nur von feinen Vacuolen durchsetzt.

a) Gruppe 1: Verhalten der Leber im Leerversuch

6 Stunden (1. Tier): Es herrscht progressive Transformation des Leberläppchens vor. Die Läppchenperipherie ist ebenso wie das Zentrum von vacuolisierten Zellen aufgebaut, die Regenerationszellen sind transformiert. Jegliche Läppchenzeichnung ist verschwunden, die Sinusoide sind sehr schmal. Eine deutliche Kernschwellung der v. Kupfferschen Sternzellen ist zu erkennen. In zahlreichen Pfortaderläppchen werden vermehrt Amitosen angetroffen. Die Kerne der Leberzellen sind angeschwollen, schwächer färbbar und zeigen eine deutliche Chromatinstruktur. Die Arterien der Lebertriaten zeigen gehäuft alle Übergänge von geschlossenen Wänden bis zur vollständigen Eröffnung der Sperrstrecken. Es finden sich stellenweise Haufen basophiler Leberzellen mit Einschußkörperchen. Die Zellen des Zentralvenenbereiches enthalten scholliges Glykogen.

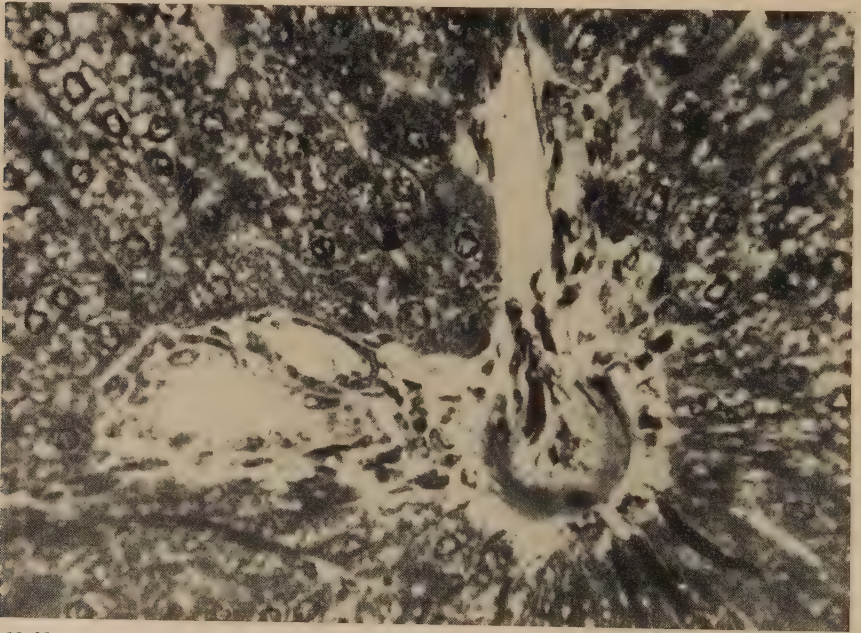


Abb. 19. Meerschweinchenleber, 24 Stunden nach einfacher Operation. Lebertrias mit fast geschlossener arterieller Sperre. Der Wandaufbruch ist im Bilde nach oben gerichtet. Formol-Fix., Paraffinschnitt 4 μ m Azan-Färbung, 510:1

12 Stunden (2. Tier): Es findet sich zunehmende Leberzellschwellung mit Vacuolisierung. Die Sinusoide sind vollständig verstrichen. Die Kerne der v. Kupfferschen Sternzellen haben weiter an Volumen zugenommen. Die Pfortaderläppchen treten vermehrt in Erscheinung, ihre räumliche Ausdehnung nimmt zu. Die Mehrzahl der kleinen Arterienäste ist weit geöffnet. Vermehrt finden sich zweikernige Leberzellen. Als Besonderheit zeigt sich deutliche apokrine Sekretion des Gallengangsepithels.

24 Stunden (3. Tier): Die Leberläppchen besitzen zum Teil ein helles Zentrum und eine dunkelzellige Peripherie, was als Zeichen einer einsetzenden Proliferation gewertet werden kann. Die Leberläppchen sind zu einem hohen Anteil auf die Lebertriaden ausgerichtet, also pfortaderkonfiguriert. In den betroffenen Triaden finden sich typische Sperrgefäße (Abb. 19). Diese Pfortaderläppchen bauen sich bevorzugt auf Zellen auf, die nach Susa-Fixierung körnig-krümeliges Protoplasma besitzen. Die zentralvenenkonfigurierten Läppchen dagegen bestehen vorwiegend (zentral) aus vacuolisierten Hepatocyten. Untergehende Leberzellen sind häufig zu beobachten. Die v. Kupfferschen Sternzellen sind geschwollen.

48 Stunden (4. Tier): Die Leberzellen sind extrem vacuolisiert (Abb. 20). Eine Läppchenbezeichnung ist stellenweise kaum zu erkennen. Die Sinusoide sind verstrichen, zwi-



Abb. 20. Bänderbildung der Leberzellplatten bei völligem Verschluß der Sinuscapillaren. Die Hepatocyten sind extrem vacuolisiert. Meerschweinchen, 48 Stunden post op. Susa-Fix., Paraffinschnitt 3 μ m. Azan-Färbung, 510:1

schen den Zellplatten sind keine Blutzellen nachweisbar. Es werden zentralvenen- und pfortaderkonfigurierte Leberläppchen angetroffen. In der Läppchenperipherie treten vereinzelt dunkle Leberzellen auf. Außer den typischen Lebergefäßen (Zentralvenen oder deren Ästchen, Sublobularvenen, Ästchen der A. hepatica) finden sich atypische Gefäßbildungen ohne eigentliche Wand, offenbar systemlos, in den Läppchen. Sie führen Blut. Möglicherweise handelt es sich hier um veränderte Sinusoide, die einen begrenzten Bluttransport durch die Leberläppchen ermöglichen, da in diesem Stadium die normalen Sinusoide quantitativ undurchgängig sind. Auffällige „Bänderbildung“ (Abb. 20) ist festzustellen, Glykogen findet sich diffus sowohl im zentralen als auch im peripheren Läppchenfeld.

4. Tag (5. Tier): Die Vacuolisierung hat sich insofern verändert, als sich die einzelnen Vacuolen vergrößert haben. Dunkle Hepatocyten sind kaum zu finden; wo sie auftreten, sind sie bereits mit feinen Vacuolen und Granula erfüllt. Schon nach sehr kurzer Zeit treten 3-6 Zellen lange „Bänder“ auf. Im Zentralvenenbereich sind die innersten Zellagen streng radiär gerichtet, die Zellen außerordentlich lang gestreckt und schmal. Die Kerne dieser deformierten Elemente sind auf ein Minimum ihres ursprünglichen Volumens verkleinert und strukturlos, jedoch intensiv färbbar. Die meisten Sinusoide sind verstrichen, nur einzelne führen Blut. Die eigentümlichen wandlosen Gefäße des Vorstadiums sind noch vereinzelt zu beobachten. An einzelnen Stellen finden sich umschriebene Infiltrate, vor allem in Nähe kleiner Gefäße oder Gallengänge (periportale Zellwucherungen nach PFUHL 1932). Außerdem treten (an manchen Stellen gehäuft) riesige eosinophile Einschußkörper auf. Dem Glykogenbild nach sind die Läppchen progressiv transformiert (Abb. 21).

7. Tag (6. Tier): Alle Leberzellen sind hochgradig vacuolisiert, ihre Kerne uneinheitlich teils hell, teils sehr dicht. Anhäufungen von Hyperregenerationszellen täuschen „kern-

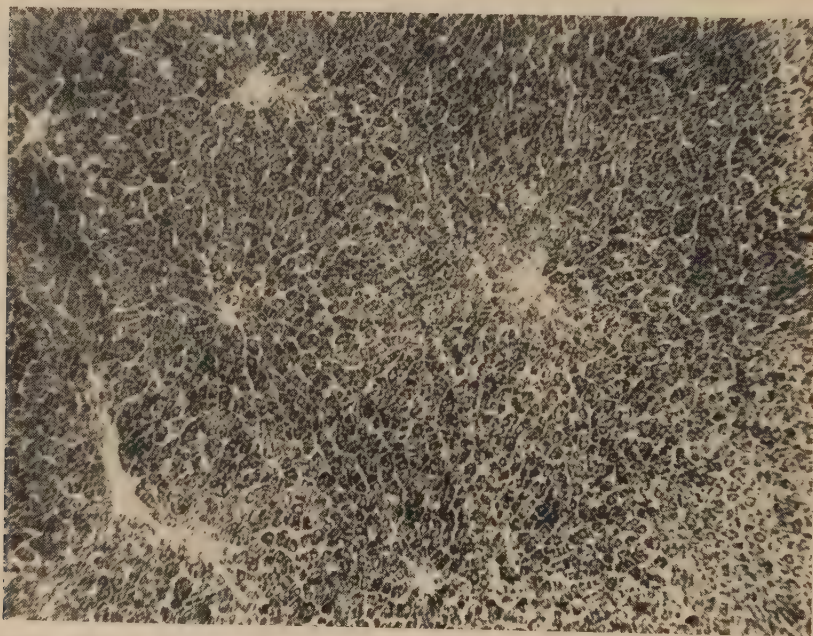


Abb. 21. Einschaltung des peripheren Funktionsfeldes der Meerschweinchenleber als Kennzeichen progressiver Morphokinese, sichtbar am Auftreten peripherer Glykogeneinlagerung. 4. Tag nach einfacher Operation. Carnoy-Fix. celloidinierter Paraffinschnitt 6 μ m, Bauersche Glykogen-Reaktion, 114:1

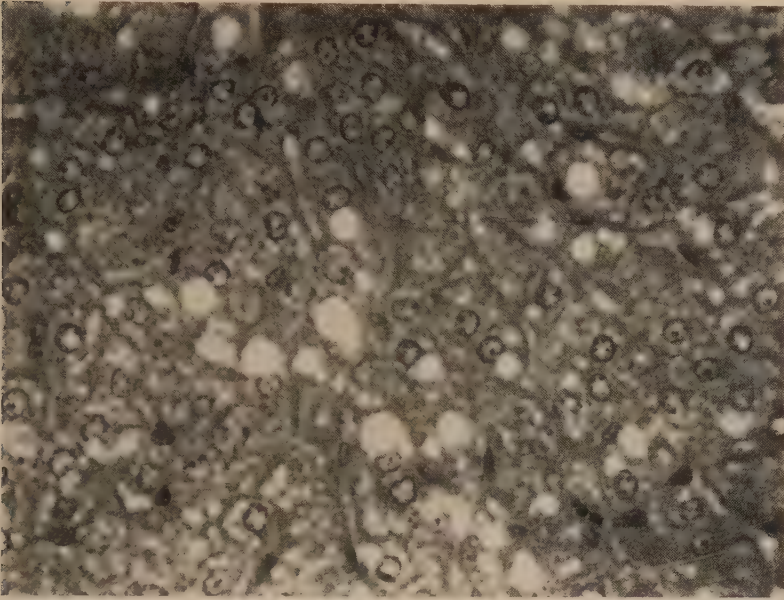


Abb. 22. Herdförmige, aber völlig systemlose Verfettung der Hepatocyten beim Meerschweinchen 16 Tage nach einfacher Operation in Äthernarkose. Susa-Fix., Paraffinschnitt 4 μ m, Azan-Färbung. 510:1

lose Platten“ vor. Die v. Kupfferschen Sternzellen sind kaum sichtbar. Die Sinusoide sind fast in ihrer Gesamtheit verstrichen, durchblutet werden lediglich vereinzelte Rinnsale, wie sie bereits an den Vortagen beobachtet werden konnten. Sie nehmen ihren Ausgang von Pfortaderästchen.

10. Tag (7. Tier): Die Vacuolisierung der Leberzellen ist teilweise etwas zurückgegangen, dafür werden erstmals (oft recht lange) Bänderbildungen in den Leberzellplatten angetroffen. Glykogen ist vorwiegend zentral abgelagert. Vereinzelt treten Mauserungszellen auf. Die v. Kupfferschen Sternzellen sind unauffällig. Es werden noch pfortaderkonfigurierte Leberläppchen angetroffen.

14. Tag (8. Tier): Die Leberzellen sind vor allem zentral noch stärker vacuolisiert, im Hämatoxylin-Eosin-Präparat ist eine acidophile wandständige Protoplasmazone in den Leberzellen anzutreffen. In der Läppchenperipherie treten vermehrt protoplasmatische Regenerationszellen mit verzögerter Transformation auf. Die Entdifferenzierungs- und Mauserungszellen sind ebenfalls leicht vermehrt. Die Sinusoide sind teilweise durchgängig, aber selbst dann nur mäßig durchblutet. Eine Läppchenstrukturierung ist nun in unmittelbarer Gefäßnähe erkennbar. Pfortader- und zentralvenen-orientierte Läppchen stehen verhältnismäßig im Gleichgewicht. Einige der bereits früher beschriebenen „Rinnsale“ sind noch zu beobachten. Die Sperrstrecken der A. hepatica-Äste sind in der Mehrzahl geschlossen.

16. Tag (9. Tier): Die Vacuolisierung der Leberzellen geht weiter zurück, Mauserungszellen und Proliferationsformen der Leberzellen sind vermehrt. Die v. Kupfferschen Sternzellen haben an Zahl zugenommen und weisen deutliche Kernschwellung auf, in ihren Kernen sind Amitosen zu beobachten. Eine systemlose herdförmige Verfettung des Leberparenchyms wird vorgefunden (Abb. 22). Einzelne Abschnitte des Leberparenchyms zeigen

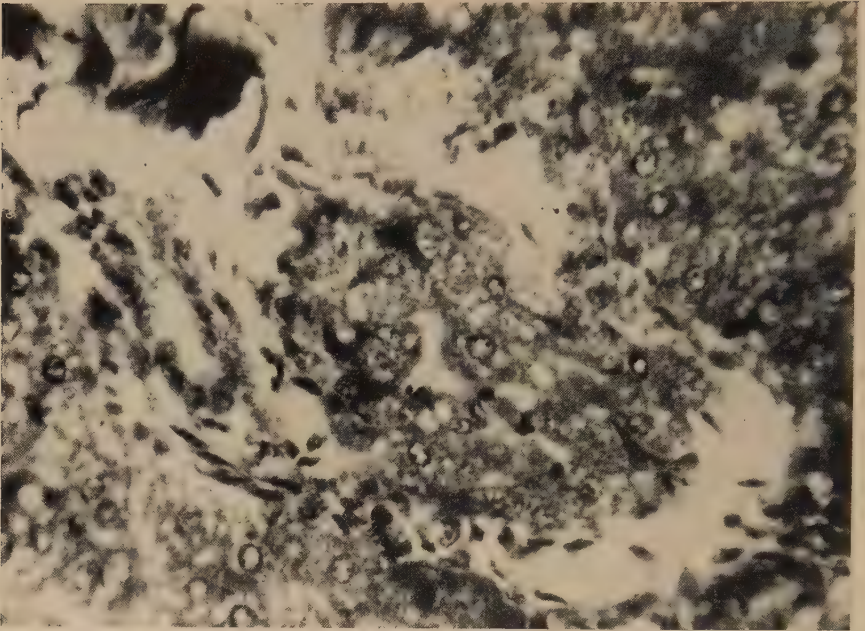


Abb. 23. Hepatocytenballung (sog., „Epithelrosette“) in einer Lebertrias vom Meerschweinchen am 16. Tage post op. Susa-Fix., Paraffinschnitt 4 μ m, Azan-Färbung, 510:1

deutliche Hyperämie. Allgemein kann gesagt werden, daß die Sinusoide wieder normale Radiärstellung aufweisen, jedoch ist nur ein Teil davon blutgefüllt, während die Mehrzahl eine schwach azanblaue, teils hyaline, teils granuläre Füllung aufweist. In manchen Triaden finden sich „Epithelrosetten“ (Hepatocytenballungen, Abb. 23).

18. Tag (10. Tier): Die Leberzellen sind noch deutlich — aber weniger als im Vorstadium — vacuolisiert. Ein Teil der Leberzellkerne ist ausgesprochen dicht, jedoch nicht pyknotisch. Man findet eine Zunahme der Mauserungszellen, andererseits aber auch wenige Regenerativformen. Die Hepatocyten sind stellenweise in kurzen Bändern von 4–6 Zellen angeordnet. Die Zahl pfortaderkonfigurierter Läppchen ist deutlich zurückgegangen. Die arteriellen Sperrstrecken sind bis auf sehr wenige geschlossen, die Sinusoide dagegen zu einem Teil eröffnet, werden aber nur zu einem kleinen Teil durchblutet, während die meisten schwach azanblaue strukturlose Füllung aufweisen.

20. Tag (11. Tier): Der Zellenaufbau der Leber ist äußerst variabel. Im Läppchenzentrum finden sich noch stark vacuolisierte Zellen, in der Läppchenperipherie dagegen alle morphologischen Kennzeichen für Regeneration und Proliferation. Im einzelnen zeigen sich große Massen dunkler Leberzellen, nicht selten Mitosen, sehr zahlreich Amitosen. Die Kerne der Leberzellen in unmittelbarer Gefäßnachbarschaft weisen bevorzugt dichte Struktur bis Pyknosen auf. Die Sinusoide sind in der Mehrzahl offen und radiär gestellt, die Läppchen bis auf wenige Ausnahmen zentralvenenkonfiguriert. Die v. Kupfferschen Sternzellen besitzen voluminöse, aber chromatinreiche Kerne.

25. Tag (12. Tier): In diesem Stadium weist die Leber nur noch wenige Veränderungen auf, insbesondere zeigt das Läppchenzentrum leicht gesteigerte Vacuolisierung, nun aber wieder mit Glykogeneinlagerung, die Läppchenperipherie reichlich dunkle Zellen. Die Sinus-

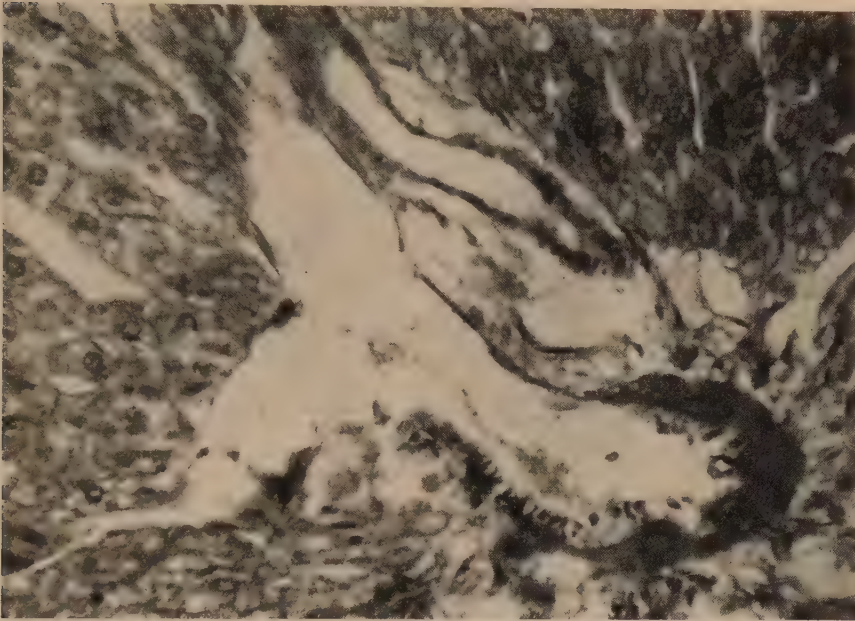


Abb. 24. Weit offener Ast der A. hepatica mit Übergang in den venenähnlichen Abschnitt am 25. Tage post op. beim Meerschweinchen. Beachte die bizarren Reaktionsformen des Endothels! Susa-Fix., Paraffinschnitt 4 μ m, Haemalaun-Eosin. 335:1

oide sind durchgehend offen, die Läppchen zentralvenenkonfiguriert. Mitosen und Amitosen sind nicht mehr vermehrt. Nur vereinzelte Läppchen sind auf eine Trias ausgerichtet. Sehr selten zeigt sich eine auffällige offene Sperrarterie (Abb. 24). Die v. Kupfferschen Sternzellen sind abgeflacht. Es finden sich stellenweise lange Zellbänder.

b) Gruppe 2: Verhalten der Leber nach Implantation von Meerschweinchen-Muskulatur

6 Stunden (1. Tier): Die Hepatocyten sind im zentralen Läppchenbereich geschwollen und vacuolisiert. Ein Teil der Sinusoide ist durchgängig und enthält häufig azanblaues Plasma. Viele Sinusoide erscheinen noch verlegt. Es treten zahlreiche pfortaderkonfigurierte Leberläppchen auf, die arteriellen Sperrstrecken sind auffällig und beginnen sich zu öffnen. In Eisenhämatoxylin-Präparaten ist deutlich zu erkennen, daß sich eine kräftige Hyperämie ausschließlich auf die Läppchen-Peripherie beschränkt. Mäuserungszellen sind stark vermehrt und bilden stellenweise kompakte Zellbalken. Regenerationszellen werden nur spärlich angetroffen. Dieser Befund wechselt jedoch stark von Läppchen zu Läppchen. Die Innenzone des peripheren Funktionsfeldes enthält bereits Glykogen.

12 Stunden (2. Tier): Die Leberzellen im zentralen Läppchenbereich sind grobtropfig vacuolisiert, ferner zeigt sich massiertes Auftreten von Mäuserungszellen in der Läppchen-peripherie. Nur spärlich finden sich Regenerationsformen und vereinzelt Mitosen. Vereinzelt finden sich Hepatocyten mit intracellulären Leukocyten. Vereinzelt sind Kerne der v. Kupfferschen Sternzellen angeschwollen. Die Sinusoide sind teilweise durchgängig, ein

Teil von ihnen ist prall mit Blut gefüllt, der größere Teil enthält aber eine schwach azanblaue krümelige Masse. Die arteriellen Sperrstrecken sind weit offen, Es finden sich auch direkte Einmündungen von dicken Arterienästen mittels zarter Muskeltrichter — oder auch ohne solche — in die Sinusoide. Der überwiegende Teil der Läppchen ist pfortaderkonfiguriert. Regelrechte Zentralvenenkonfiguration tritt zurück.

24 Stunden (3. Tier): Die Leberläppchen sind vorwiegend pfortaderkonfiguriert. Die Sinusoide sind fast vollständig verstrichen, nur wenige Rinnäle führen Blut, einige andere azanblaue Massen. Im Periportalgebiet finden sich Regenerationszellen; ferner sind Mauserungszellen gehäuft, zum Teil in Zerfall. Die v. Kupfferschen Sternzellen sind geschwollen, die Hepatocyten zu einem großen Teil grob vacuolisiert. Obwohl das Glykogen diffus verteilt ist, hat es sich absolut vermindert.

48 Stunden (4. Tier): Die Leberzellen sind zentral noch vacuolisiert, ganz vereinzelt treten Mauserungszellen auf. In der Läppchenperipherie findet sich eine breite Zone von dunklen Hepatocyten mit homogenem Protoplasma; diese Elemente werden offensichtlich in normale Hepatocyten transformiert. Die Kerne der v. Kupfferschen Sternzellen sind geschwollen. In der Lappenperipherie werden strotzend hyperämische Sinusoidlumina kaum nachzuweisen sind. Die Mehrzahl der Leberläppchen ist zentralvenenkonfiguriert. Vereinzelt finden sich Nekrosen. Glykogen ist in allen Läppchenfeldern vermehrt abgelagert.

4. Tag (5. Tier): Die Läppchen sind vorwiegend pfortaderkonfiguriert, um die Lebertriaden liegen Regenerationsformen der Hepatocyten. Um die Zentralvenen finden sich vorwiegend extrem vacuolisierte Leberzellen. Die Sinusoide sind meist geschlossen; nur wenige

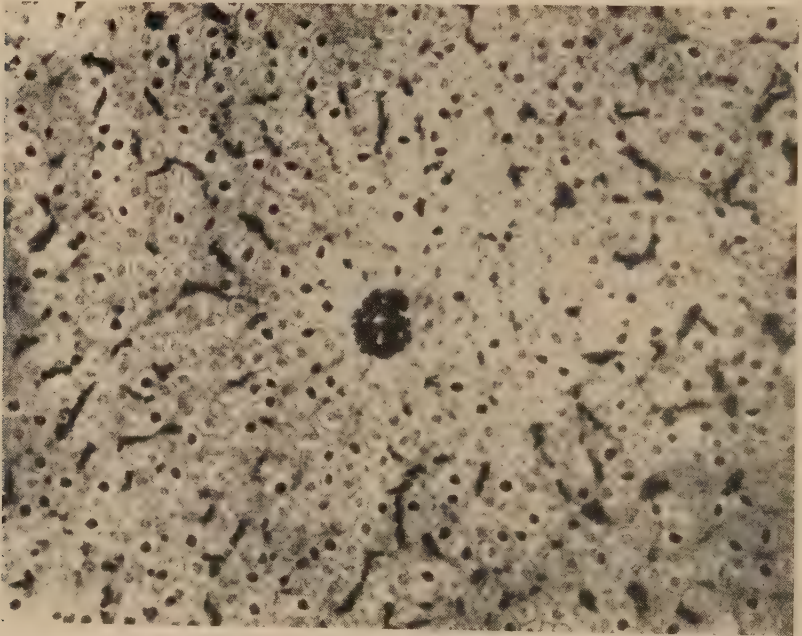


Abb. 25. Leberläppchen eines Meerschweinchens 48 Stunden nach Muskel-Homoiotransplantation: Im Läppchenzentrum führt die V. centralis Blut, während die Sinuscapillaren verlegt sind. Demgegenüber findet sich paradoxerweise in der Lappenperipherie eine kräftige Hyperämie. Susa-Fix, Paraffinschnitt 4 μ m Eisenhaematoxylin.

Sinuscapillaren enthalten etwas Blut, einige andere auch schwach azanblaue strukturlose Füllung. Das Glykogen ist noch homogen verteilt, hat aber insgesamt etwas zugenommen.

7. Tag (6. Tier): Die Leberzellen sind in allen Bereichen maximal vacuolisiert. Meist zeigen sich helle Kerne, nur vereinzelt sind dunkle Leberzellen zu erkennen. Eine Läppchenzeichnung ist nicht mehr sichtbar. Die Sinusoide sind blutleer und nicht mehr durchgängig, die Äste der A. hepatica extrem dilatiert. Zahlreiche geöffnete arterielle Sperrstrecken werden angetroffen. Das Glykogen hat sich bei anhaltender diffuser Verteilung weiter vermindert.

10. Tag (7. Tier): Die Vacuolisation der Leberzellen hat zugenommen. Das Gefäßschema ist durch Schließung weiterer Sinusoide noch unübersichtlicher geworden, der Glykogengehalt unverändert.

14. Tag (8. Tier): Die Leberzellen sind durchweg stark vacuolisiert. In einer großen Zahl von Zellen fallen jedoch acidophile perinucleäre Protoplasmasäume auf, ferner hin und wieder in Kernnähe liegende acidophile Plasmaflecken. Mauserungszellen werden ebenfalls angetroffen. Die Läppchenzeichnung ist im allgemeinen verwischt, doch können sowohl zentralvenen- als auch pfortaderkonfigurierte Läppchen unterschieden werden. An den zentralvenenkonfigurierten Läppchen ist deutlich zu erkennen, daß auch die Zellen des peripheren Funktionsfeldes vacuolisiert sind. Die Lebersinusoide erscheinen größtenteils nicht durchgängig oder enthalten azanblaues Plasma. Die Glykogenverteilung ist unverändert diffus, indessen hat die Dichte weiterhin abgenommen.

16. Tag (9. Tier): Die Leberzellen sind grob, aber meistens nur in einer Hälfte des Plasmaleibes vacuolisiert, die andere Hälfte der Zellen enthält krümelig-schollig strukturiertes Plasma. Mitosen und Amitosen sind häufig. Die v. Kupfferschen Sternzellen zeigen zum Teil unauffällig, an manchen Stellen dagegen besitzen sie gezackte Kerne. Eine Läppchenstruktur ist nicht mehr nachweisbar, lediglich im perivasculären Gebiet Radiärstellung der Zellbälkchen. Die Läppchen sind zum Teil auf die Zentralvene ausgerichtet, häufiger aber auf die Triaden. Die Sperrarterien sind auffällig und weit geöffnet, die meisten Sinusoide dagegen völlig geschlossen. Nur an einigen Stellen sind alle Sinusoide weit offen, jedoch völlig blutleer. Es zeigt sich apokrine Sekretion der Gallengangsepithelien (Abb. 26). Das Glykogenverteilungsmuster wird beibehalten, die Menge nimmt dagegen etwas zu.

18. Tag (10. Tier): Die Leberzellen sind bis auf einen schmalen Saum in der Läppchenperipherie grobtropfig vacuolisiert. In der peripheren Zone treten vermehrt Regenerationszellen mit gut anfärbbarem Protoplasma auf. Die Sinusoide sind im Läppchenzentrum nicht durchgängig, in der Läppchenperipherie dagegen auffallend weit und blutleer. Die Läppchenperipherie zeigt weite hyperämische Sinusoide, die Lymphspalten und die Lebertriaden sind extrem weit. Eine Läppchenstruktur ist nur in unmittelbarer Gefäßumgebung zu erkennen. Es werden immer noch zahlreiche Pfortaderläppchen angetroffen. Besonders im Zentralvenenbereich, aber andeutungsweise auch im peripheren Funktionsfeld, kommt es weiterhin zu betonter Glykogenvermehrung.

20. Tag (11. Tier): Die Leberläppchenstruktur ist etwa zu gleichen Teilen auf Zentralvenen und Triaden ausgerichtet. Die arteriellen Sperrstrecken sind geöffnet, die Sinusoide demgegenüber geschlossen; nur in unmittelbarer Umgebung der meisten Zentralvenen und einiger Triaden sind sie in Radiärstellung maximal erweitert, jedoch meist ohne Blutfüllung. Infolge der regelmäßigen Anordnung heller und dunkler Hepatocyten weist jeder Leberschnitt ein geflecktes Aussehen auf. Die hellen Hepatocyten sind meist kräftig vacuolisiert, sie liegen in der unmittelbaren Zentralvenenumgebung. Dagegen sind die dunklen, kräftig mit Eosin, Azocarmin und Eisenhämatoxylin färbbaren Elemente regelmäßig um die Tri-

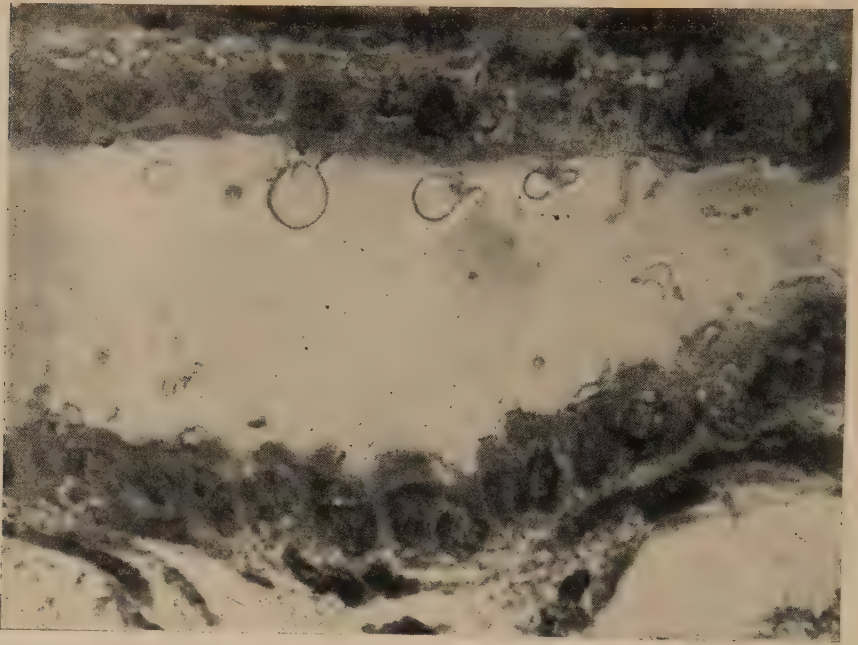


Abb. 26. Massive apokrine Sekretion der Gallengangsepithelzellen am 16. Tage nach Homoiotransplantation beim Meerschweinchen. Die „Sekretballons“ zerfließen nach Abstoßung in das Lumen allmählich. Formol-Fix., Paraffinschnitt 4 μ m, Haemalaun-Eosin. 1290:1

den geschart. Eigentümlicherweise stellt sich in diesem Falle das Plasma der dunklen Hepatocyten als dickfaseriges spongiöses Raumnetz dar. Die v. Kupfferschen Sternzellen sind unauffällig.

25. Tag (12. Tier): Die Vacuolisation der Hepatocyten ist weitgehend zurückgegangen. Dafür zeigen zahlreiche Leberzellplatten kurze, aber deutliche Bänderung. Läppchenschnitte und Läppchenperipherie werden von protoplasmareichen, ziemlich homogenen Zellen gebildet. Die Mehrzahl der Sinusoide ist gut durchblutet. Eine Läppchenzeichnung ist nur undeutlich zu erkennen. Pfortaderläppchen werden nicht mehr angetroffen. Die Sperrarterien haben sich geschlossen. Auffallend sind maximal erweiterte Lymphspalten im Bereiche der Triaden. Die Kerne der v. Kupfferschen Sternzellen sind etwas angeschwollen. Die Läppchenperipherie ist fast völlig glykogenfrei.

c) Gruppe 3: Verhalten der Leber nach Fremdkörperimplantation

6 Stunden (1. Tier): Die Leberzellen sind geringgradig vacuolisiert. Die Läppchenzeichnung ist deutlich. Die Zellen der Peripherie besitzen ein homogenes Protoplasma. Vereinzelte Pfortaderläppchen treten auf. Auffällig ist der Glykogenreichtum bei diffuser Verteilung.

12 Stunden (2. Tier): Die Zahl der Pfortaderläppchen und der auffälligen offenen Sperrgefäße hat zugenommen. Im Bereiche der Triaden befinden sich mäßig zahlreiche dunkle Hepatocyten, im Bereiche der Zentralvenen dagegen bevorzugt vacuolisierte. Allgemein hat die Vacuolisation erheblich zugenommen. Die Sinusoide sind geschlossen, ledig-

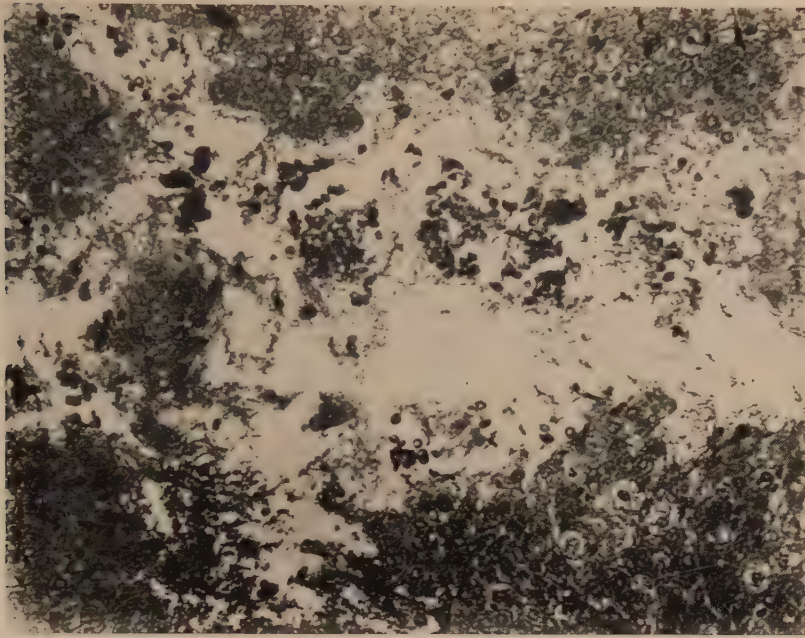


Abb. 27. Lebernekrose in der Tiefe des Organs beim Meerschweinchen 48 Stunden nach Alloplastik. Die Hepatocyten zerfallen zu granulärem Detritus. Susa-Fix., Paraffinschnitt 4 μ m, Azan-Färbung. 218:1

lich in den Lappenzone sind sie durchblutet. Die v. Kupfferschen Sternzellen weisen zum Teil geschwollene Kerne auf. Untergehende Zellen kommen meist in Haufenanordnung vor. Andererseits ist die Amitosentätigkeit erheblich gesteigert. Im Eisenhämatoxylin-Präparat ist ein eigentümlicher Dualismus der Leberzellkerne zu beobachten: In gleichmäßiger Verteilung über der ganzen Schnittfläche mischen sich sehr dunkle, undurchsichtig tiefschwarz gefärbte, mit sehr hellen, die nur noch Kernmembran und Nucleoli, höchstens außerdem noch einige Chromatinbröckel enthalten. Die Intermediärzone verarmt nun an Glykogen.

24 Stunden (3. Tier): Die Leberläppchen sind zentral extrem vacuolisiert und zeigen eine hypertrophierte, periphere breite Zone von Hepatocyten mit dunklem Plasma und deutlich strukturiertem Kern. An diese Zone anschließend kann zentralvenenwärts eine Bänderung beobachtet werden. Die Leberläppchen sind überwiegend pfortaderkonfiguriert, die v. Kupfferschen Sternzellen unauffällig. Die Sinusoide sind entweder total verlegt oder strotzend hyperämisch. Das Glykogen ist nunmehr in allen Funktionszonen vermindert.

48 Stunden (4. Tier): Die Leberzellen sind noch geschwollen. Das Protoplasma zeigt sich teils schaumig, teils gekörnt. Die Zellgrenzen sind teilweise kaum zu erkennen. Die Kerne zeigen Polymorphie, häufig Hyperchromasie. Oft werden auch Bänder angetroffen, auf deren Zellen sich das Restglykogen konzentriert. Im Läppchenzentrum treten vermehrt Mauserungszellen auf. In der Peripherie können hier und da Regenerationszellen angetroffen werden. Die v. Kupfferschen Sternzellen sind unauffällig. Die Sinusoide erscheinen in der Regel verlegt, lediglich in der Peripherie treten trotzdem hyperämische Sinusoide auf. Pfortaderläppchen sind häufig anzutreffen, wie auch apokrine Sekretion der Gallengangsepithelien. Vereinzelt finden sich Nekrosen (Abb. 27). In den Ganglien des Plexus solaris zeigen sich Perikarya, die sich im Zustand der primären Reizung befinden (Abb. 28).

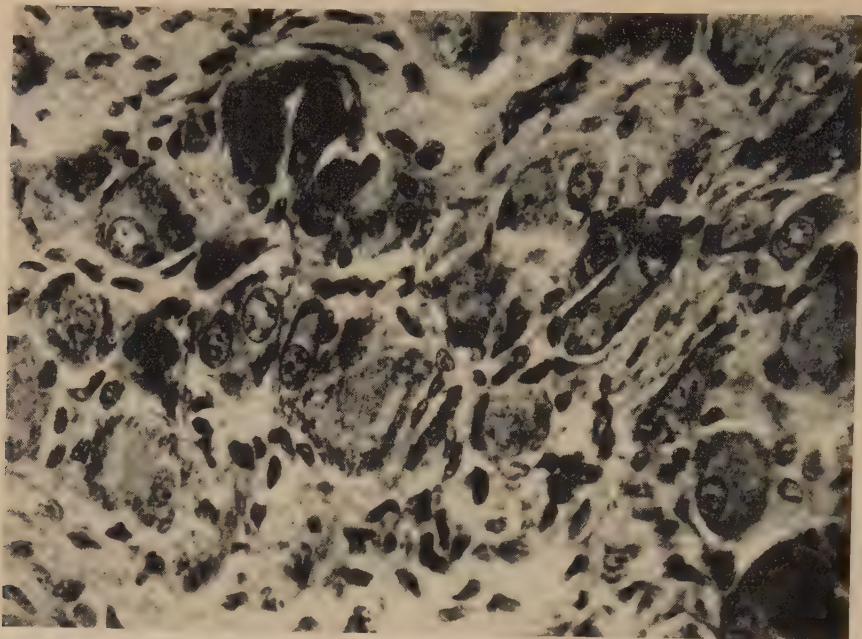


Abb. 28a. Plexus solaris vom Meerschweinchen am 2. Tage nach Kunststoffimplantation in die Nackenmuskulatur. Der Großteil der Perikarya befindet sich im Zustand der primären Reizung, wie an den Randschollenkränzen der Nissl-Substanz ersichtlich ist

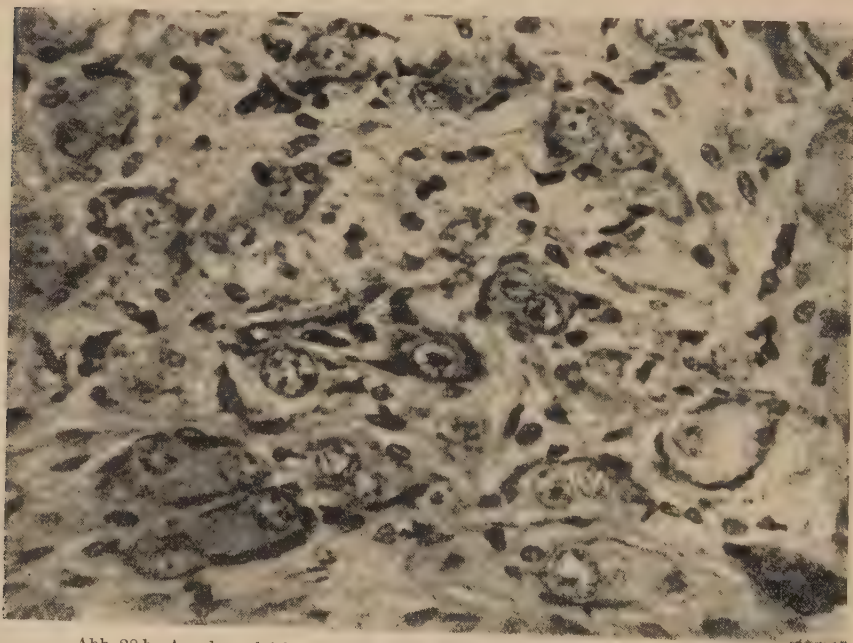


Abb. 28 b. Aus dem gleichen Ganglion wie a. Zahlreiche zweikernige Ganglienzellen
a und b. Susa-Fix., Paraffinschnitt 4 μ m, Azan-Färbung. 510:1

4. Tag (5. Tier): Die Leberzellen sind stark angeschwollen und extrem vacuolisiert, ihre Kerne bläschenförmig und mit deutlicher Chromatinzeichnung. Die Sinusoide sind verlegt und augenscheinlich nicht durchgängig. In der Regel zeigen sich pfortaderkonfigurierte Läppchen. An der Glykogenverteilung hat sich nichts geändert.

7. Tag (6. Tier): Die Leberparenchymzellen zeigen sich fein vacuolisiert und angeschwollen, das Protoplasma als feines Netzwerk mit betonter Verdichtung an der Zellwand. Starke Apokrinie der Gallengangsepithelien sei besonders hervorgehoben. Die Leberläppchen sind überwiegend pfortaderkonfiguriert, die arteriellen Sperrstrecken in der Regel offen. Die Intermediärzone verarmt weiter an Glykogen.

10. Tag (7. Tier): Vacuolisation und Schwellung der Leberparenchymzellen sind ebenso wie die apokrine Sekretion der Gallengänge zurückgegangen. Es treten vermehrt Mauserungszellen auf. Die Sperrgefäße sind noch weit offen, ebenso zeigen sich die Sinusoide und die Zentralvenen noch blutleer. Die Läppchen sind überwiegend pfortaderkonfiguriert. Die glykogenreichen Bänder werden zunehmend verwischt.

14. Tag (8. Tier): Die Leberzellen besitzen ein schwach schaumiges bis fast homogenes Protoplasma. Mauserungszellen sind noch vorhanden, aber gegenüber dem Vorstadium stark reduziert, demgegenüber treten in der Läppchenperipherie Regenerationszellen auf. Häufig werden noch pfortaderkonfigurierte Läppchen angetroffen. Die Blutfülle von Zentralvenen und Sinusoiden ist nicht unterschiedlich. Im Läppchenzentrum erscheint das Glykogen nunmehr diffus verteilt.

16. Tag (9. Tier): Die Hepatocyten sind stark angeschwollen und besitzen großblasige Kerne. Ihre Protoplasten sind stark vacuolisiert, oft zeigen sie perinucleäre Plasmasäume, denen hin und wieder kappenartig Protoplasmaflecken aufsitzen. Nicht selten werden Hepatocyten mit homogenem Protoplasma, verdichteten Kernen und deformiertem Zelleib angetroffen. In der Läppchenperipherie treten vermehrt homogene Zellen mit bläschenförmigen Kernen auf. Die Sinusoide erscheinen verlegt, die arteriellen Sperrstrecken sind hingegen offen. Im Bereich der Trias fallen strotzend gefüllte weite Lymphgefäße auf. Eine Läppchenzeichnung ist nicht nachweisbar. Stellenweise lassen die Leberzellplatten eine — wenn auch kurze — Bänderung erkennen, auf die sich das ziemlich spärliche Glykogen konzentriert.

18. Tag (10. Tier): Die Läppchenzeichnung hat sich größtenteils verwischt. Wo eine solche sichtbar ist, sind die Läppchen meist pfortaderkonfiguriert. Die Sinusoide sind in ihrem Mündungsgebiet in die Zentralvenen meist weit gestellt, im Inneren der Läppchen dagegen meist geschlossen. Die Blutfüllung ist an den meisten Stellen gering. Die arteriellen Sperrstrecken sind offen, die Leberzellen in der Intermediärzone extrem geschwollen und vacuolisiert. Es zeigen sich typische perinucleäre Plasmaringe. Die Kerne sind fein strukturiert. Im Bereiche der Triaden und teilweise auch paraportal ist die Zellenvacuolisation besonders deutlich ausgeprägt. Es finden sich einzelne kurze Zellbänder (4–5 Zellen lang). Die Glykogenmenge wird diffus reduziert.

20. Tag (11. Tier): Die Läppchenzeichnung ist wieder deutlich. Die Läppchen sind meistens zentralvenenkonfiguriert. Die meisten Sinusoide sind weit offen und strotzend mit Blut gefüllt. Manche Sinusoide enthalten granuläre Eiweißmassen (Abb. 29). Stellenweise finden sich kleine Nekrosen, andererseits aber auch Regenerationszellen. Auffällig sind ferner leuchtend chromophile Mauserungszellen, meist mit dichten, aber keineswegs pyknotischen Kernen. Die Vacuolisierung ist erheblich zurückgegangen. Die v. Kupfferschen Sternzellen sind etwas voluminöser geworden, einzelne befinden sich in Mitose.

25. Tag (12. Tier): Schwellung und Vacuolisation der Leberzellen sind zurückgegangen. Häufig weisen die Leberzellplatten auf weiten Strecken eine typische Bänderung auf. Die

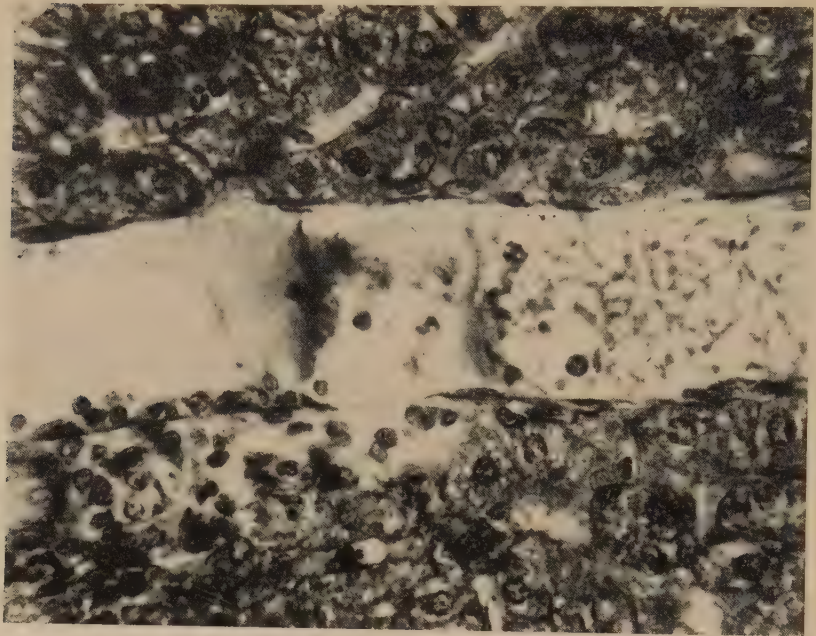


Abb. 29. Granuläre und homogene Eiweißmassen sowie Reste aufgelöster Zellen (siehe die isolierten Zellkerne!) in einer V. sublobularis der Meerschweinchenleber am 20. Tage nach Plastikeinpflanzung, Susa-Fix., Paraffinschnitt 5 μ m, Azan-Färbung. 510:1

Leberläppchen sind fast durchweg pfortaderkonfiguriert. Die Sinusoide erscheinen noch verlegt; sie sind nicht durchgängig, zahlreiche arterielle Sperrstrecken noch offen. In der Intermediärzone wird nochmals der Glykogengehalt vermindert.

d) Zusammenfassung der Leber-Befunde

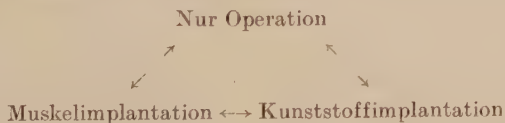
In den Versuchen wurde schon nach 12 Stunden die Aktivität der Leber gesteigert. In allen 3 Versuchsreihen fand sich Schwellung der Zellkerne im Läppchenzentrum sowie Vacuolisierung und Kernschwellung der v. Kupffer-schen Sternzellen. Diese Kernschwellung geht schon nach 4 Tagen langsam zurück. Wo die Vacuolisierung am 7. Tage höhere Grade erreicht, vermindert sie sich erst nach 16 Tagen. Am 20. und 25. Tag findet sich schon fast normale Läppchenzeichnung. Der Bauerschen Glykogenfärbung nach zu urteilen, liegt der Gipfel der Aktivitätssteigerung zwischen 6 Stunden und 4 Tagen. Auf Grund der Methylgrün-Pyronin-Färbung läßt sich nachweisen, daß sich die heftigen Veränderungen am Nucleotidgehalt zwischen 6 Stunden bis zu 7 Tagen abspielen. Der Vergleich zwischen den Gruppen zeigt bei der Leber wesentlich deutlicher als bei Schilddrüse und Nebenniere, daß zwar jeder operative Eingriff erhebliche Störungen des regulären innerorganismischen Gleichgewichtes mit sich bringt, daß aber zusätzliche Implantation

die Leber mehr belastet als Narkose, Schnitt und Naht allein. Dies gilt zwar auch für den Plaststoff, mehr aber für das Muskel-Homoiotransplantat. Offenbar bedeuten die Abbauprodukte der körperfremden, parenteral applizierten Muskelproteine eine ganz erhebliche Noxe für die Leber, die durch Aktivitätssteigerung und Funktionsumstellung der Leber zu werden versucht.

V. Versuch einer Sequenzanalyse des Untersuchungsgutes

Um die histologischen und histopochemischen Befunde mit einem der numerischen Prüfverfahren statistisch sichern zu können, hätte es mehrerer Voraussetzungen bedurft, die nicht erfüllbar waren. An sich wäre es natürlich reizvoll gewesen, die in dieser Studie angeschnittene, für die praktische Chirurgie wie für die theoretische Medizin gleichermaßen interessante Frage mittels einer mehrdimensionalen Regressionsanalyse elektronenautomatisch nach allen Richtungen hin zu prüfen (vgl. SCHARF, SCHMIDT, KAMINSKI und MARZOTKO 1964; SCHARF, SCHMIDT und MARZOTKO 1964). Dazu wären aber wesentlich mehr Tiere nötig gewesen, die gleichzeitig zu operieren und zu pflegen kaum möglich war. Zum anderen hätten nach den Untersuchungen von PALKOVITS (1963) und eigenen Erfahrungen je Tier etwa 2000 Kernmessungen in jeder Schilddrüse, Hypophyse, Leber und Nebenniere durchgeführt werden müssen, ebenso viele Messungen je Organ und Tier an ganzen Parenchymzellen, Capillaren usw. Im ganzen wären einige 100 000 Messungen nötig, um wirklich — in strenger Auslegung des Begriffes der Regressionsfunktion — mehr als *Scheingenauigkeit* zu erreichen. Vor Entwicklung programmgesteuerter elektronischer Meß- und Zählautomaten höchster Präzision ist jedoch ein solches Vorhaben nicht realisierbar. Es wurde daher bewußt davon Abstand genommen.

Als adäquater verteilungsfreier Test bot sich die Sequentialanalyse für Paarvergleich nach dem Plan von BROSS (1952; siehe auch GEIGY 1960) an. Unter der Nullhypothese, daß sich die 3 Gruppen nicht unterscheiden, wurde nach dem Schema



unter Einbeziehung aller Befunde getestet, ob ein Organ beim Paarvergleich eine heftigere Reaktion zeige als das des Versuchstieres. Dazu wurden alle erhobenen Befunde tabelliert und sodann die Einzelbefunde für jeden Versuchstag paarweise verglichen.

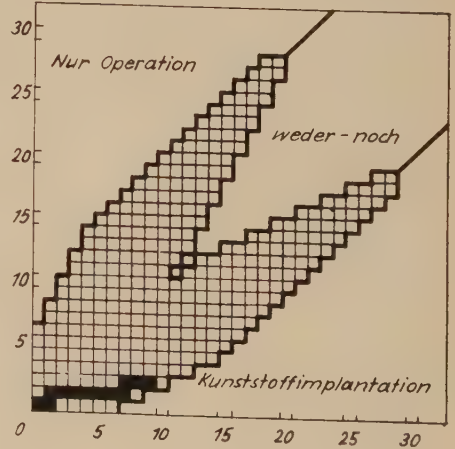
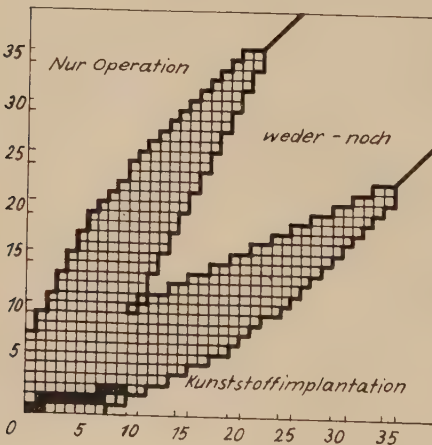
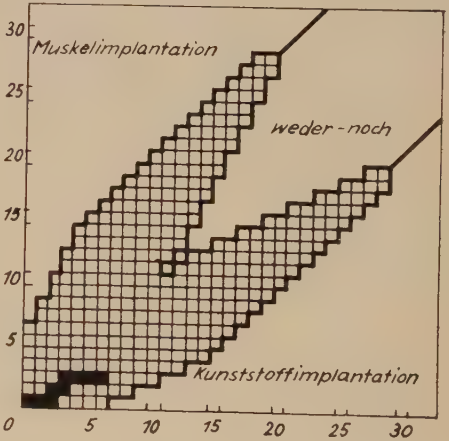
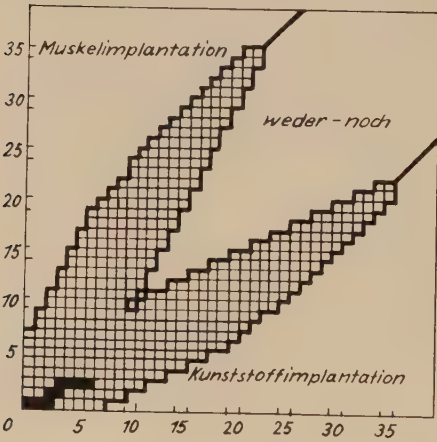
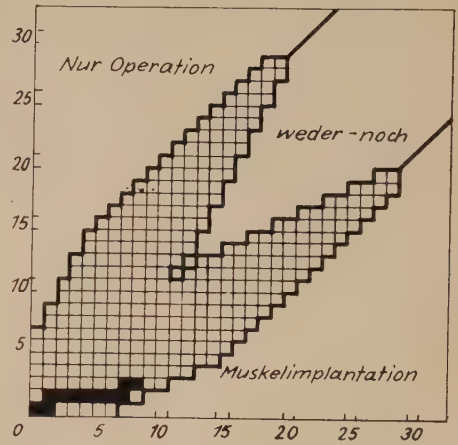
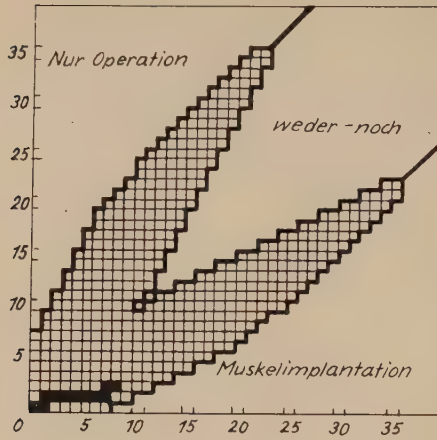
$2\alpha = 0,05$ $2\alpha = 0,1$ 

Abb. 30 (Unterschrift auf Seite 137)

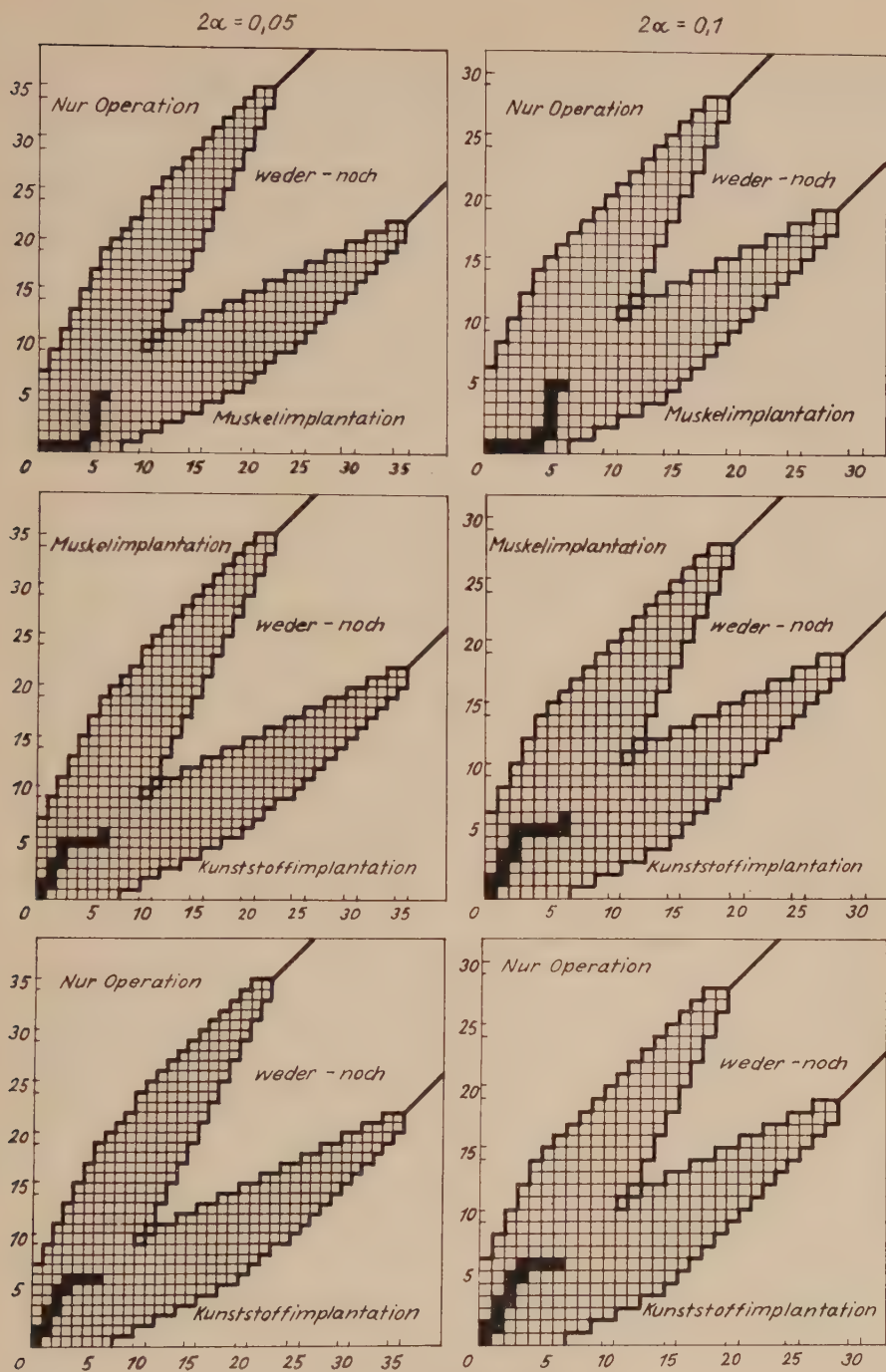


Abb. 81 (Unterschrift auf Seite 137)

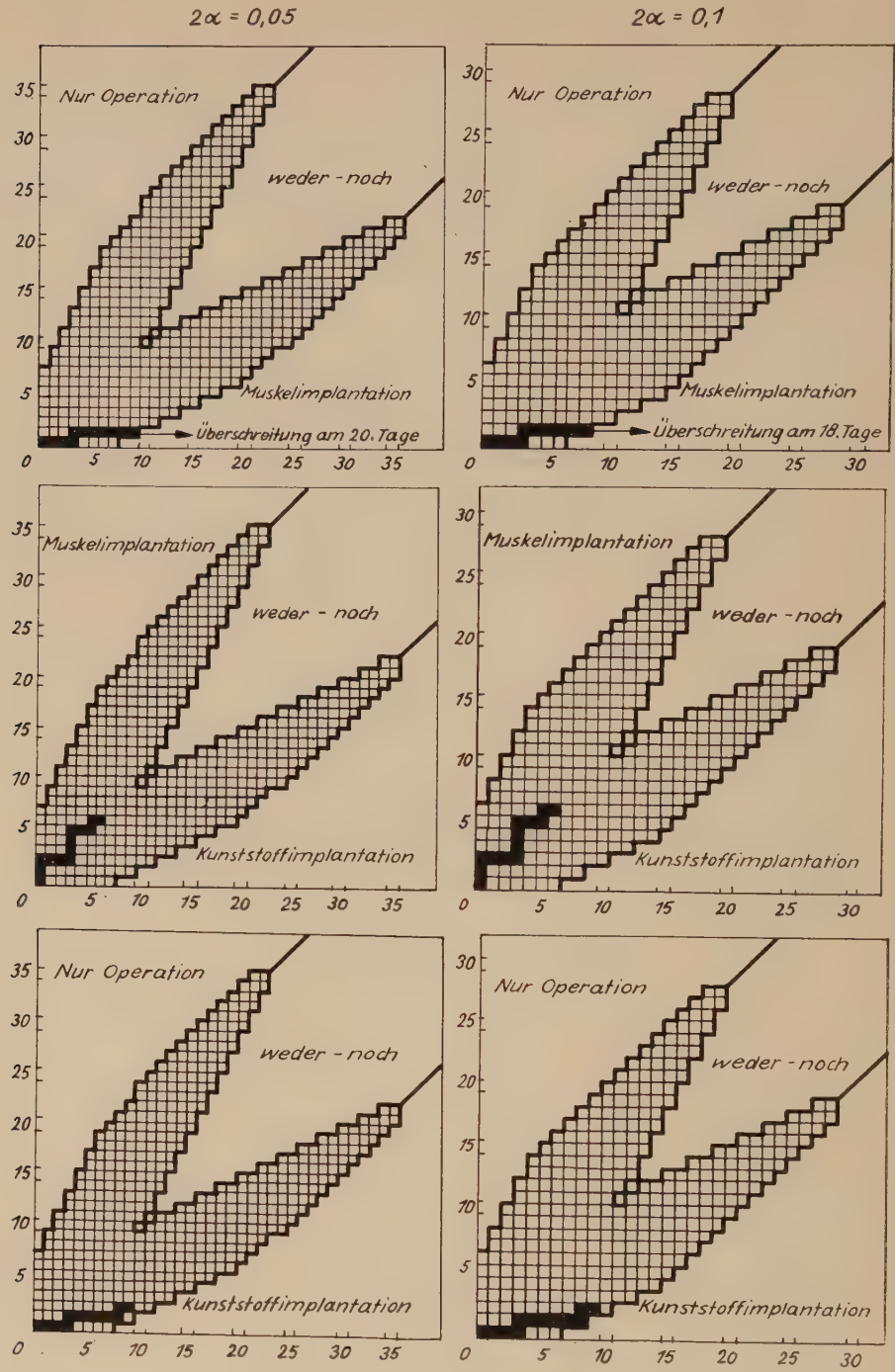


Abb. 32 (Unterschrift auf Seite 137)

Geprüft wurden Schilddrüsen (Abb. 30), Nebennieren (Abb. 31) und Lebern (Abb. 32). Vom O-Feld am Koordinatenursprung ausgehend wurde jeweils das Anschlußfeld des Tieres markiert, das die stärkere Organreaktion aufwies.

a) Schilddrüse (Abb. 30)

In der Paarung Nur-Operation-Muskelimplantation konnte am 7. und 25. Tage keine Entscheidung gefällt werden. Die Sequenz überschreitet daher — bei nur 10 verbleibenden Paaren — die Signifikanzschranke nicht, wenngleich der Trend unverkennbar ist, daß die Glandula thyreoida nach Muskeleinpflanzung heftiger reagierte.

Für die Tiere, die nach 48 Stunden bzw. 7, 10 und 18 Tagen getötet wurden, konnte in der Paarung Muskelimplantat-Plastikimplantat keine Entscheidung fallen. Die Sequenz tendiert zum Unentschieden. Die Signifikanzschranke könnte aber erst nach Versuchswiederholung mit mehr als 20 Tieren erreicht und überschritten werden.

Die Paarung Nur-Operation-Kunststoffimplantat erlaubte für den 7. Tag keine Entscheidung. Unverkennbar ist der sequentielle Trend zuungunsten der Plastik, jedoch werden die Signifikanzschranken nicht überschritten.

Zusammenfassung: Um die Nullhypothese bezüglich der Schilddrüse zu verwerfen zu können, müßte der Versuch mit größerer Tierzahl wiederholt werden.

b) Nebenniere (Abb. 31)

In der Paarung Nur-Operation-Muskelimplantation mußte beim 48-Stunden-Paar auf eine Entscheidung verzichtet werden. Die Sequenz ten-

Unterschriften zu den Abbildungen 30, 31 und 32

Abb. 30. Versuch einer Sequenzanalyse¹ durch Paarvergleich an den Schilddrüsen der operativen Meerschweinchen für $2\alpha = 0,05$ (links) und $2\alpha = 0,1$ (rechts) nach dem Plan von BROSS (1952). Oben: die Gl. thyroidea reagiert auf Muskelimplantation heftiger als auf Narkose, Schnitt und Naht allein. Mitte: Gruppe 2 gegen Gruppe 3. Tendenz zum Unentschieden. Unten: Gruppe 1 gegen Gruppe 3. Deutlicher Trend nach unten, was heftigere Organreaktion auf Kunststoffimplantation als auf Leoperation zeigt. — Zum Überschreiten der Signifikanzschranken reicht der numerische Stichprobenumfang in keiner Paarung aus. Näheres siehe Text

Abb. 31. Versuch einer Sequenzanalyse durch Paarvergleich an den Nebennieren der operierten Meerschweinchen für $2\alpha = 0,05$ (links) und $2\alpha = 0,1$ (rechts) nach dem BROSSschen Schema (1952). Oben: Gruppe 1 gegen Gruppe 2. Mitte: Gruppe 2 gegen Gruppe 3. Unten: Gruppe 1 gegen Gruppe 3. In allen drei Paarungen Tendenz zum Unentschieden, was bedeutet, daß an der Nebenniere die Heftigkeit der Organreaktion auf die drei verschiedenen Eingriffe trotz Phasenverschiebung zwischen den Gruppen letztlich nicht unterschiedlich ist. Zum Erreichen bzw. Überschreiten der Signifikanzschranken ist der Stichprobenumfang zu klein

Abb. 32. Versuch einer Sequenzanalyse durch Paarvergleich an den Lebern der operierten Meerschweinchen für $2\alpha = 0,05$ (links) und $2\alpha = 0,1$ (rechts) nach dem Analysenplan von BROSS (1952). Oben: Gruppe 1 gegen Gruppe 2. Die Signifikanzschranke für 10% Irrtumswahrscheinlichkeit wird am 18. Tage, die 5%-Schranke am 20. Tage post operationem nach unten überschritten. Dies zeigt signifikant heftigere Leberreaktion nach Muskel-Homöotransplantation als nach Leoperation. Vermutlich belasten die Zerfallsprodukte des Implantates die Leber längere Zeit. Mitte: Gruppe 2 gegen Gruppe 3. Tendenz zum Unentschieden. Unten: Gruppe 1 gegen Gruppe 3. Trend zu Ungunsten des Kunststoffimplantates, was andeutet, daß auch der Plast die Leber zusätzlich belastet. — Im mittleren Diagrammpaar wird die Signifikanzschranke nicht erreicht, im unteren nicht überschritten, da der Stichprobenumfang zu klein ist

¹ In dieser Form wurden die Analysenpläne GEIGY (1960) entnommen.

diert zum Unentschieden. Ein signifikantes Ergebnis ist mit je 12 Tieren nicht zu erreichen.

In den beiden anderen Paarungen fielen keine Werte aus, was aber ebenfalls nichts am Unentschieden-Trend und an der Nichtsignifikanz ändert.

Zusammenfassung: Eine Entscheidung hinsichtlich der Nebenniere wäre erst nach Versuchswiederholung mit mehr als 20 Tieren je Gruppe möglich. Vermutlich würde die signifikante Entscheidung ein Weder-Noch sein.

c) Leber (Abb. 32)

Als bester Indikator für die Belastungs-Situation erwies sich die Leber, die trotz der geringen Tierzahl ein eindeutiges, signifikantes Ergebnis in der Paarung Nur-Operation-Muskelimplantation erbrachte. Die Schranke für $2\alpha = 0,1$ wurde zuungunsten des Muskelimplantates am 18. Tage post op., die Schranke für $2\alpha = 0,05$ am 20. Tage überschritten. Für die Leber ist damit gesichert, daß die Homoiotransplantation von Muskulatur — vermutlich infolge des Implantatzerfalls — eine zusätzliche Noxe ist.

In der Paarung Muskelimplantat-Plaststoffimplantat ergibt sich der Trend zum Unentschieden, ohne daß bei der geringen Tierzahl die Signifikanzschranke erreicht wird.

Da für den 7. Tag keine Entscheidung möglich war, ist auch in der Paarung Nur-Operation-Kunststoffeinpflanzung bei nur je 12 Tieren trotz eindeutigem Trend zuungunsten des Plaststoffes keine Signifikanz zu erreichen.

Zusammenfassung: Man kann aus der Sequenzanalyse folgern, daß die Muskelimplantation — zumindest für die Leber — eine erheblich schwerere Belastung darstellt als die beiden anderen Eingriffe. Dadurch wird der Trend so eindeutig determiniert, daß bereits bei 12 Versuchstieren je Gruppe ein mit $2\alpha < 0,05$ signifikantes Ergebnis resultiert.

d) Rückblick

Die sequentiellen Prüfverfahren gestatten neben der Alternative, die Nullhypothese anzunehmen oder abzulehnen, auch die Alternativ-Entscheidung zwischen zwei Größen A und B für den Fall, daß die Nullhypothese verworfen werden kann. Die vierte Entscheidung, die der Test zu fällen gestattet, heißt, den Versuch fortzusetzen, solange keine der drei ersterwähnten Entscheidung gefällt wurde. Für die experimentelle Morphologie bedeutet das aber, einen neuen Versuch mit größerer Tierzahl anzusetzen, im Gegensatz etwa zum pharmakologischen Test, wo das Ergebnis sofort abzusehen ist und daher der Versuch einfach weiterlaufen kann. Die langwierige

histologische Aufbereitung und Durchmusterung des Materials erschweren und verzögern die Entscheidung jeweils beträchtlich. So wird die bestechende Möglichkeit, sequentiell mit einer möglichst geringen Tierzahl statistisch signifikante Entscheidungen fällen zu können, für die experimentelle Morphologie nur in günstigen Spezialfällen ohne Zeitverlust auszunutzen sein.

VI. Diskussion

Beim Vergleich des Untersuchungsgutes zeigte sich, daß die Reaktion der Leber am heftigsten nach Homoiotransplantation von Muskulatur ist. Nur an diesem Organ reichten 12 Tiere aus, dies auch mittels der Sequenzanalyse sichern zu können. Dabei stimmen die Beobachtungen über das Schicksal des Transplantates mit den Angaben SCHÖNES (1912) und anderer Autoren überein, die in Praxis und Experiment Homoiotransplantate bei Säugetieren der Abwehrreaktion des Wirtsorganismus anheimfallen sahen. Auch in den hier vorgelegten Befunden war eine schollige Degeneration des Implantates bei reaktiver Entzündung und massiertem Auftreten von Fremdkörperriesenzellen festzustellen.

Wesentlich geringer waren örtliche und allgemeine Reaktion des Wirtes auf die Implantation des Kunststoffröhrchens. Hier stand die Ausbildung der Fremdkörperkapsel im Vordergrund, während akut-entzündliche Erscheinungen kaum vorhanden waren und auch nur spärliche Fremdkörperriesenzellen auftraten.

Aber breits die einfache, nur aus Schnitt und Naht unter Äthernarkose bestehende Operation belastet den Organismus deutlich. Dies ist insbesondere an der Morphokinese von Hypophyse und Schilddrüse ablesbar. Indessen wird durch zusätzliche Maßrahmen die Schwere der Belastungssituation verstärkt, was bereits bei 12 Tieren je Gruppe zur Tangierung der Signifikanzschraken im Bross-Test führt, ohne indessen eine signifikante Schrankenüberschreitung zu erbringen.

Die morphologische Analyse der Nebennieren zeigt, daß auch hier die Homoiotransplantation die heftigere Alarmreaktion auslöst. Gegenüber der Leer-Operation wird frühzeitig die Signifikanzschrake tangiert, aber nicht überschritten. Definitiv kann jedenfalls an der Nebenniere nicht entschieden werden, daß einer der drei Eingriffe einen stärkeren „stress“ auslöst als die beiden anderen. Dies mag enttäuschend sein und im Gegensatz zur üblichen Lehrmeinung stehen. Jedenfalls scheinen die Befunde geeignet zu sein, eine Überprüfung anderslautender klinischer Angaben anzuregen. So muß bezweifelt werden, ob es wirklich möglich ist, mit dem Eosinophilentest den postoperativen Verlauf klinisch zuverlässig zu kontrollieren, wie dies u. a. REHN (1951) behauptete. Jedenfalls dürfte die histologische Direktunter-

suchung im Tierexperiment zuverlässiger sein als ein Indizienbeweis auf unsicherer theoretischer Basis.

Immerhin zeigt die histologische Nebennieren-Untersuchung, daß eine Plaststoff-Implantation *anders* wirkt als die beiden anderen Eingriffe: Die morphokinetischen Veränderungen beziehen sich nach Plasteinpflanzung vorwiegend auf den subcapsulären Cortex-Parenchymstreifen, der nach bisheriger Kenntnis den Mineralhaushalt als Stellglied des diencephalo-adenohypophysär-adrenocorticalen Regelkreises betreut (SCHARF, BORYSENKO und EHRENBRAND 1962).

VII. Zusammenfassung

38 Meerschweinchen — sämtlich erwachsene Männchen — wurden so aufgeteilt, daß je 12 in jeweils einer Versuchsgruppe zusammengefaßt wurden und die beiden restlichen als Kontrolltiere dienten. Den 36 Versuchstieren wurde nach Nackenrasur in Äthernarkose ein bis fast auf die Halswirbelsäule reichender Schnitt gelegt. Bei 12 Tieren wurde der Schnitt sofort wieder *lege artis* vernäht, bei 12 anderen steril entnommene Oberschenkelmuskulatur eines anderen Meerschweinchens homoiotransplantiert und bei den 12 letzten ein kleines Polyvinylröhrchen eingepflanzt. Bei allen 36 Tieren heilten die Wunden *per primam*.

Je 1 Tier jeder Gruppe wurde nach einem festen Plan (s. Text) zu einem bestimmten Zeitpunkt getötet. Dadurch war es möglich, von der 6. Stunde bis zum 25. Tage post operationem Einblick in die endokrinen Organe und die Leber zu gewinnen.

Als wichtiges Ergebnis kann festgehalten werden, daß sowohl Muskel- als auch Kunststoffimplantation zusätzliche Noxen für den Organismus über den reinen Operations-Stress hinaus darstellen, wobei aber das Muskelimplantat den Wirt stärker belastet als der Plast. Dies wird am deutlichsten beim Vergleich der Leberpräparate. An der Leber konnte dieser Befund mittels der Sequenzanalyse mit $2\alpha < 0,05$ gesichert werden.

Summary

Using 36 guinea-pigs every time 12 in one group a research was made on stress after operation under ether narcosis alone respectively after operation in narcosis with implantation of homografts of striated musculature or plastic. By means of both histological and histochemical methods prehypophysis, thyroid, adrenals and also liver were examined. It seems to be that operation under ether narcosis combined with homografting gives a stronger stress than plastic implantation or operation alone. The sequential analysis by use of Bross' plans shows a significance of $2\alpha < 0,05$ in view of the difference between the changes in the liver after operation exclusively and muscle implantation within 18 days after the treatment.

Schrifttum

- ANDINA, F.: Die freien Hauttransplantationen einschließlich der Frage der Homoio-Transplantationen. *Erg. Chir. Orthop.* **38** (1953) 177—285.
- ALBRECHT, K.: Über das Haemangiom des Schädelknochens. Zugleich ein Beitrag zur Deckung von Schädeldefekten mit dem neuen Kunststoff Supramid. *Bruns' Beitr. Z. Klin. Chir.* **179** (1950) 425—432.
- AXHAUSEN, G.: Ist die „klassische Osteoblastenlehre“ bei der freien Knochentransplantation unhaltbar geworden? *Chirurg* **22** (1951) 163—166.
- AXHAUSEN, W.: Die Quellen der Knochenneubildung nach freier Knochenüberpflanzung. *Langenbecks Arch. Dtsch. Z. Chir.* **270** (1951), 439—443.
- AXHAUSEN, W.: Die Knochenbildungsfähigkeit der frei überpflanzten Knochenhaut. *Zbl. Chir.* **77** (1952) 27—36.
- BACHMANN, R.: Die Nebenniere. In: v. MÖLLENDORFF-BARGMANN'S Handbuch der mikroskopischen Anatomie. Bd. **VI/5** S. 1—952. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer-Verlag 1954.
- BÄTZNER, K.: Freiburger Methode der Anthroplastik. *Bruns' Beitr. Klin. Chir.* **179** (1950) 297—304.
- BÄTZNER, K.: Die freien Transplantationen in der Chirurgischen Klinik Freiburg i. Br. aus den Jahren 1929 bis 1949. *Langenbecks Arch. Dt. Z. Chir.* **268** (1951) 588—601.
- BÄTZNER, K., und G. GRUPP: Über die Konservierung von Arterientransplantaten, den Einfluß von Kälte und Sauerstoffmangel und eine Methode zur schnellen Feststellung ihrer Lebensfähigkeit. *Langenbecks Arch. Dtsch. Z. Chir.* **269** (1951) 122—136.
- BAKER, R., R. GORDAN, J. HUFFER, and G. H. MILLER, Ref.: Experimentelle Nierentransplantation. *Arch. Surg. Chicago* **65** (1952) 702. *Ref. Dtsch. Med. Wschr.* **78** (1953) 724.
- BARON, H.: Fisteleiterung nach Perlonnaht. *Zbl. Chir.* **77** (1952) 1024—1027.
- BECKER, V.: Pathologisch-anatomische Befunde an einem 42 Jahre in situ verbliebenen Gazetupfer. *Chirurg* **26** (1955) 264—266.
- BEYKIRCH, A., und H. MEYER: Die Überpflanzung fixierten Sehnengewebes im Tierexperiment. *Bruns' Beitr. klin. Chir.* **148** (1930) 630—650.
- BLANKE, K.: Zur Spananlagerung nach Phemister. *Chirurg* **24** (1953) 514—518.
- BÖHLER, J.: Bankspanverpflanzung bei frischen Schaftbrüchen der langen Röhrenknochen. *Chirurg* **26** (1955) 76—79.
- BOHRMAN, S. J.: Implantation: Prinzipien, Methoden und Aussichten. *Quintessenz* **7**, 3 (1956) 1—2, Nr. 720.
- BROSS, I.: Sequential medical plans. *Biometrics* **8** (1952) 188—205.
- v. BÜNGNER, O.: Über die Einheilung von Fremdkörpern unter der Einwirkung chemischer und mikroparasitärer Schädlichkeiten. *Langenbecks Arch. Klin. Chir.* **50** (1895) 800—834.
- BÜSCHER, H.-K.: Beitrag zur freien Hautübertragung auf infizierte Wundflächen. *Chirurg* **22** (1951) 181—182.
- CZERNY, V.: Drei plastische Operationen. *Langenbecks Arch. Klin. Chir.* **50** (1895) 544—550.
- DUCUING, J., A. ENJALBERT, H. ESCHAPASSE et L. TROUETTE: Étude expérimentale du rétablissement de la continuité des gros vaisseaux par tubes de matière plastique. *J. Chir.* **68** (1952) 177—187.
- DÜBEN, W., und H. GELBKE: Kritische Bemerkungen zur Fremdkörperplastik der Hüfte. *Chirurg* **26** (1955) 407—411.

- EHRENBRAND, F.: Beiträge zur Morphokinese der Nebennierenrinde bei experimenteller Hyperthyreose. *Anat. Anz.* **101** (1954/55) 41—63.
- EHRENBRAND, F.: Untersuchungen über Genese und Funktion der parafollikulären Zellen der Schilddrüsen. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **60** (1954) 337—354.
- EHRENBRAND, F.: Leberstudien bei experimenteller Hyperthyreose. *Anat. Anz.* **101** (1954/55) 315—356.
- EHRENBRAND, F.: Sind die sogenannten „fuchsinophilen“ Zellen der Nebennierenrinde spezifische Androgenbildner? Morphologische und histotopochemische Untersuchungen an Meerschweinchen- und Rattenorganen. *Acta histochim. (Jena)* **7** (1959) 1—73.
- EHRENBRAND, F.: Morphologische Regulationsmechanismen der Leberdurchblutung. *Fortschr.-Med.* **81** (1963) 105—110.
- EHRENBRAND, F., und T. BURCKHART: Über Sperrarterien in der menschlichen Leber. *Acta hepatolog. (Hamburg)* **4** (1956) I/215—I/226.
- ELLE, E.: Erfahrungen über Vitalliumplastiken am Hüftgelenk. *Zbl. Chir.* **77** (1952) 1157—1158.
- ENDER, J.: Erfahrungen mit dem Anlegespan bei der Behandlung von Pseudarthrosen und von Brüchen mit verzögerter Heilung. *Chirurg* **25** (1954) 409—411.
- ENDERLEN, E., und M. BORST: Beiträge zur Gefäßchirurgie und zur Organtransplantation. *Münch. Med. Wschr.* **57** (1910) 1865—1871.
- FADENHECHT, B.: Implantation bei einem Hunde. *Österr. Z. Stomatol.* **6** (1908) 117—118.
- FRAENKEL, A.: Über Heteroplastik bei Schädeldefekten. *Langenbecks Arch. Klin. Chir.* **50** (1895) 407—416.
- FROMME, A.: Grundsätzliches zum Regenerations- und Transplantationsproblem. *Langenbecks Arch. Dtsch. Z. Chir.* **270** (1951) 349—362.
- GEISSENDÖRFER, R.: Die Knochenspan-Plastik nach Phemister bei Pseudarthrosen. *Bruns' Beitr. klin. Chir.* **180** (1950) 419—436.
- GEIGY, J. R. (Ed.): *Documenta Geigy. Wissenschaftliche Tabellen.* 6. Aufl. Basel: Geigy 1960.
- GELBKE, H.: Zur Anwendung größerer, frei verpflanzter Hautlappen. *Chirurg* **22** (1951) 315—318.
- GELBKE, H.: Die „Z-Plastik“, ein chirurgisches Prinzip. *Bruns' Beitr. Klin. Chir.* **187** (1953) 33—48.
- GÖHRING, K.: Beitrag zur alloplastischen Deckung von Schädeldefekten mit einem autopolymerisierenden Kunststoff. *Med. Klin.* **55**, (1960) 1020—1023.
- GREELEY, P. W.: Persönliche Erfahrungen mit der plastischen Wiederherstellung von Komplikationen nach verheilten Verbrennungen. *Langenbecks Arch. Dt. Z. Chir.* **267** (1951) 293—301.
- GRUNERT, H. H.: Über alloplastische Substanzen. *Chirurg* **25** (1954) 262—264.
- GRUNERT, H. H.: Ein resorbierbares alloplastisches Material. II. Mitteilung. *Chirurg* **26** (1955) 129—130.
- GRUNERT, H. H.: Ein resorbierbares alloplastisches Material. III. Mitteilung. Ein Film zur Stützung der Naht parenchymatöser Organe. *Chirurg* **26** (1955) 389—390.
- HARTENAU, W.: Freie Nerventransplantationen bei frischem traumatischem Facialisdefekt. *Münch. Med. Wschr.* **97** (1955) 1199.
- HASZLINGER, W. M.: Die Behandlung der Pseudarthrose mittels Spongioplastik nach Matti. *Zbl. Chir.* **77**, (1952) 2146—2151 und Diskuss. 2151—2160.
- HEINZE, R.: *Kunststoffe in der Medizin.* Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1955.
- HOHLWEG, W.: Über die hormonale Wirksamkeit von Drüsenimplantaten auf Grund von tierexperimentellen Untersuchungen. *Zbl. Chir.* **77** (1952) 2067—2070.

- HOHMANN, G.: Grenzen der Muskelverpflanzung. *Langenbecks Arch. Dt. Z. Chir.* **270** (1951) 433—436.
- HOLLE, F.: Über die Heilungsbedingungen des Tracheobronchialbaumes und seinen plastischen Ersatz. Eine tierexperimentelle Studie. *Langenbecks Arch. Dt. Z. Chir.* **277** (1953) 1—35.
- HOLLE, F., und H. J. VIERECK: Die Bronchialstumpfversorgung mit freitransplantierten Periostlappen. (Eine tierexperimentelle Studie.) *Langenbecks Arch. Dt. Z. Chir.* **269** (1951) 448—461.
- HOPPE, W.: Tierexperimentelle Untersuchungen über Gewebsreaktionen auf Injektionen von autopolymerisierendem Kunststoff. *Dtsch. Zahnärztl. Z.* **11** (1956) 837—847.
- KARITZKY, B.: Die Problematik der Perlonanwendung in der Chirurgie. *Zbl. Chir.* **79** (1954) 129—131.
- KASPAR, M.: Ausdehnung der Indikation zur Knochenspanverpflanzung auf die verzögerte Callusbildung nach Knochenbrüchen. *Chirurg* **22** (1951) 491—498.
- KIRCHHEIM, J. H., und P. SCHÄFER: Pharmakologische Beeinflussung von Transplantaten I. Die freie homoplastische Hautverpflanzung unter Antihistaminbehandlung. *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **215** (1952) 256—258.
- KOLLER, K. C.: Zahnersatz durch Kronen/Brücken und Kleinprothesen **I. u. II.** Band, Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1943.
- KREMER, K.: Probleme der freien Gefäßtransplantation. Unterschiedliches Verhalten von frischen und konservierten homoioplastischen Arterienimplantaten. *Bruns' Beitr. klin. Chir.* **187** (1953) 340—354.
- KREMER, K.: Technik und Ergebnisse der Aortentransplantation. *Zbl. Chir.* **77** (1952) 940.
- KREMER, K., D. FRANKE und G. SUCHOWSKY: Experimentelle Untersuchungen in der Gefäßchirurgie mit Collagen und Fibrospum. *Zbl. Chir.* **79** (1954) 131—137.
- KREMER, K., E. VOLKMANN, D. FRANKE und G. SUCHOWSKY: Probleme der freien Gefäßtransplantation. Experimentelle Untersuchungen zur Verbesserung der autoplastischen Venenüberpflanzung. *Langenbecks Arch. Dt. Z. Chir.* **277** (1954) 471—482.
- KUBÁNYI, E.: Transplantation von Mensch auf Mensch aus dem Lebenden und aus der Leiche. Bern: H. Huber 1948.
- KÜHNE, H.: Das reinnervierte Schilddrüsentransplantat. *Zbl. Chir.* **77** (1952) 2070—2074.
- KÜHTZ, E. M.: Homoioplastische Transplantationen am Ösophagus. *Zbl. Chir.* **77** (1952) 2076—2079.
- KÜNTSCHER, G.: Der Wirkungsmechanismus des Phemister-Spans. *Chirurg* **26** (1955) 23—28.
- LANG, H.: Allgemeine Erkenntnisse bei freien Transplantationen. *Ärzt. Wschr.* **5** (1950) 326—331.
- LAWLER, R. H.: Homotransplantationen der Niere bei Menschen. *Dt. Med. Wschr.* **77** (1952) 402—403.
- LENTZ, W.: Die Grundlagen der Transplantation von fremdem Knochengewebe. Stuttgart: Georg Thieme 1955.
- LEXER, E.: Die freien Transplantationen. *Neue Deutsche Chirurgie. Bd. 26a, I. Teil.* Stuttgart: Ferdinand Enke 1919.
- LEXER, E.: Die freien Transplantationen. *Neue Deutsche Chirurgie. Bd. 26b, II. Teil.* Stuttgart: Ferdinand Enke 1924.
- LEXER, E.: 20 Jahre Transplantationsforschung in der Chirurgie. *Arch. klin. Chir.* **138** (1925) 251—302 u. Diskussion S. 11—38.
- LIENERT, G. A.: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik, dargestellt an Beispielen aus der psychologischen, medizinischen und biologischen Forschung. Meisenheim/Glan: A. Hain 1962.

- LOSSEN, A.: Fremdkörperentzündungen nach Implantation von Hüftkopfprothesen nach Polyurethan. *Zbl. Chir.* **77** (1952) 631—634.
- MAATZ, R., W. LENTZ und R. GRAF: Die Knochenbildungsfähigkeit konservierter Späne. *Zbl. Chir.* **77** (1952) 1376—1382.
- MARSCHNER, G.: Beitrag zur Technik der Gelenkplastik. *Zbl. Chir.* **77** (1952) 764—766.
- MATZEN, P. F.: Zur Alloplastik des Hüftgelenks. 3. Ergebnisse histologischer Untersuchungen. In: R. HEINZE, *Kunststoffe in der Medizin*. S. 108—111. Leipzig: J. A. Barth 1955.
- METZ, F.: Plantation von Zähnen. *Österr. Z. Stomatol.* **6** (1908) 115—116.
- MOSER, H., und G. SALEM: Beitrag zur Deckung traumatischer Schädeldefekte. *Chirurg* **25** (1954) 306—309.
- NEFF, G.: Die Hüftgelenksplastik nach Smith-Petersen. *Chirurg* **22** (1951) 407—411.
- NEUMANN, K. H.: Die Morphokinetik der Schilddrüse. Studie über die akuten Veränderungen im Bau eines endokrinen Organs in Abhängigkeit von seiner Leistung. Stuttgart: Gustav Fischer 1963.
- NÖLLER, F.: Zeitbedingte Ersatzstoffe und Ersatzverfahren in der Chirurgie. *Langenbecks Arch. Dt. Z. Chir.* **266** (1950) 1—23.
- NUSSELT, H.: Beitrag zum Verschuß großer Bauchbrüche mittels Perlonnetz. *Zbl. Chir.* **77** (1952) 1533—1535.
- PALKOVITS, M.: Quantitativ-histologische Methoden in Verbindung mit der Schilddrüse und ihre vergleichende Bewertung. *Endokrinologie* (im Druck).
- PETRY, G., und K. BÄTZNER: Zur Morphologie homoplastischer Aortenplantate. *Chirurg* **24** (1953) 439—442.
- PFUHL, W.: Die Leber. In: v. MÖLLENDORFFS *Handbuch der mikroskopischen Anatomie*. Bd. 5/2. S. 235—425. Berlin: Springer Verlag 1932.
- RATHCKE, L.: Der Verschuß von Defekten in der Trachea mittels freier Fascientransplantation im Tierversuch. *Langenbecks Arch. Dt. Z. Chir.* **270** (1951) 237—239.
- RATHCKE, L.: Beitrag zur Anwendung des Rundstiellappens beim Verschuß der Bronchialfistel. *Zbl. Chir.* **77** (1952) 1336—1339.
- REHN, J.: Beziehungen zwischen Nebennierenrinde, Operationsgefährdung und postoperativem Verlauf, dargestellt an den Veränderungen des Differentialblutbildes und der Eosinophilen. *Langenbecks Arch. Dt. Z. Chir.* **268** (1951) 417—429.
- ROHDE, C.: Über Versuche zur Überwindung der Anheilungsschwierigkeiten homoplastischer Transplantate. *Bruns' Beitr. klin. Chir.* **134** (1925) 111—127.
- ROSE, E.: Gefährliche Spätfolgen von Paraffininjektionen. *Bruns' Beitr. klin. Chir.* **134** (1925) 244—264.
- ROSENMEYER, F. W.: Schnell herstellbare Kunststoffplastik zur Deckung von Schädelknochenlücken. *Acta neurochir., Suppl.* **3** (1955) 18—25.
- ROTH, H.: Die Konservierung von Knochengewebe für Transplantationen. Wien: Springer 1952.
- RÜHL, R.: Die Bedeutung der Gewebezüchtung für die Konservierung von Arterientransplantaten. *Langenbecks Arch. Dt. Z. Chir.* **266** (1950/51) 234—252.
- SCHARF, J. H.: Experimentelle Voraussetzungen und theoretische Grundlagen zu einer anti-thyreoidalen Therapie unter Vermeidung zusätzlicher strumigener Effekte. *Nova Acta Leopold. NF* **26**, Nr. 163 (1963) 1—75 — [Dort weitere Literaturnachweise].
- SCHARF, J. H., M. BORYSENKO und F. EHRENBRAND: Aktivierung des Nebennierenrindenorgans durch Kochsalzlösungen im Zusammenhang mit der Morphokinese von Adenohypophyse, Schilddrüse und Leber bei der Ratte. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **68** (1962) 176—213.

- SCHARF, J. H., S. SCHMIDT, K. KAMINSKI und D. MARZOTKO: Vergleich zwischen der Wirkung von Thyroxin, Trijodthyronin sowie Dijodthyrosin mit und ohne Methylthiouracilzugabe auf Gasstoffwechsel und Körpergewicht bei der weißen Ratte. *Endokrinologie* **46** (1964) 22—57.
- SCHARF, J. H., S. SCHMIDT und D. MARZOTKO: Zur Biokybernetik des Gasstoffwechsels und des Körpergewichtes unbehandelter und stoffwechselbelasteter weißer Ratten in Abhängigkeit von der Zeit und von einigen Klimafaktoren. *Endokrinologie* (im Druck).
- SCHAUTZ, R.: Zur Differentialdiagnose und Variabilität von Fremdkörpergranulomen. *Ärztl. Wschr.* **9** (1954) 630—634.
- SCHINK, W.: Eine experimentelle Studie über wandständige Knochentransplantation. *Langenbecks Arch. Dt. Z. Chir.* **268** (1951) 1—24.
- SCHÖNE, G.: Die heteroplastischen und homoioplastischen Transplantationen. Berlin: Julius Springer 1912.
- SCHÖRCHER, F.: Plastische Chirurgie im Rahmen der Transplantationslehre. *Münch. Med. Wschr.* **96** (1954) 423—425.
- SCHWAIGER, M.: Kurze Bemerkung zur Frakturcerclage mit Kunststoff. *Chirurg* **24** (1953) 260—261.
- SCHWINDLING, R.: Alloplastische Implantate in der Zahnersatzkunde. München: Carl Hanser Verlag 1960.
- SELYE, H.: Das allgemeine Adaptationssyndrom als Grundlage für eine einheitliche Theorie der Medizin. *Dt. med. Wschr.* **76** (1951) 965—967.
- SINIZYN, N. P.: Das Problem der Transplantation von Organen. Berlin: VEB Volk und Gesundheit 1956.
- SINIZYN, N. P.: Herztransplantationen. Berlin: VEB Volk und Gesundheit 1957.
- STEINKE, H. J.: Technik der plastischen Deckung von Defekten der Schädelkalotte mit organischem Glas (Piacryl OR). *Medizintechn.* **3** (1963) 86—89.
- TAMMANN, H., und M. PATRIKALAKIS: Weitere Versuche über homoioplastische Hauttransplantationen bei Vitalspeicherung. *Bruns' Beitr. klin. Chir.* **139** (1927) 550—568.
- THOMALSKE, G.: Die plastische Deckung von Schädelknochendefekten im Schnellverfahren nach WORINGER. *Med. Bild-Dienst (Grenzach)* **1962/2**, 3—7.
- TITZE, A.: Zur plastischen Deckung von Zufallswunden. *Chirurg* **26** (1955) 546—547.
- VOGT, L. G.: Plastische Deckung knöcherner Schädeldefekte mit Paladon, ein Beitrag zur Modellierungs- und Operationstechnik. *Zbl. Chir.* **77** (1952) 2175—2180.
- VOGT, L. G.: Plastischer Verschuß knöcherner Schädelücken mit Kunststoffprothesen. *Acta neurochir., Suppl.* **3** (1955) 26—30.
- VOLKMANN, E.: Verspätete Wundinfektion bei Verwendung von Perlonnähten. *Zbl. Chir.* **77** (1952) 1622—1625.
- VOLLMAR, J.: Gefäßersatz durch synthetische Kunststoffe. *Fortschr. Med.* **81** (1963) 387 bis 394.
- WEIS, J.: Ergebnisse bei 20 Hunderversuchen mit Gefäßtransplantationen an der Aorta. *Langenbecks Arch. Dt. Z. Chir.* **267** (1951) 569—575.
- WITT, A. N.: Sehnenverletzungen und Sehnen-Muskeltransplantationen. München: J. F. Bergmann 1953.
- WOLF, F.: Beitrag zur homoioplastischen Epidermis-Transplantation. *Med. Klinik* **1946** 350—352.
- WORINGER, E., B. SCHWIEG, G. BROGLY et J. SCHNEIDER: Nouvelle technique ultra-rapide pour la réfection de brèches osseuses crâniennes à la résine acrylique. *Rev. neurol.* **85** (1951) 527—535.

- WORINGER, E., und G. THOMALSKE: Über die plastische Deckung von Schädelknochen-defekten mit autopolymerisierender Kunststoffmasse. Eine neue Schnellmethode. Arch. Psychiatr. Z. Neurol. **191** (1953) 100—113.
- WORINGER, E., und G. THOMALSKE: Unsere Schädelplastik-Schnellmethode. Acta Neurochir., Suppl. **3** (1955) 11—17.
- ZEIS, E.: Die Literatur und Geschichte der plastischen Chirurgie. 1863. Neudruck: Bologna: A. Forni Editore 1963.

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Joachim-Hermann Scharf
Halle (Saale) C 2,
Große Steinstr. 52

Ebrahim Saffari, appr. Arzt
Bensberg (Berg. Land)
Vinzenz-Palotti-Spital, Chirurgische Abteilung

